

日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. **6**
2017年6月



 JASPO

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

Contents

がん治療を支援する保険薬局のあるべき姿

～日本臨床腫瘍薬学会での協働を考える（JASPO2017 学術大会より）～

村田 勇人¹, 高見 結加¹, 月岡 厚輔², 仲西 毅³, 田島 亮⁴, 神谷 龍太⁵,
吉村 朋展⁶, 岩水 達也⁷, 宮田 広樹⁸, 小川 千晶⁹, 小岩 徹¹⁰, 清水 久範¹¹ …… 1

- | | |
|----------------------------|--------------------|
| 1 クオール薬局港北店 | 2 ホーム調剤薬局 |
| 3 阪神調剤薬局 薬局統括本部 | 4 クオール薬局北葛西店 |
| 5 クオール 薬局大崎店 | 6 そうごう薬局銀座通店 |
| 7 QOL サポートクオール薬局田町店 | 8 日本医科大学武蔵小杉病院 薬剤部 |
| 9 独立行政法人国立病院機構東京医療センター 薬剤部 | 10 たちばな薬局 |
| 11 昭和大学病院 薬局 | |

原 著

抗がん薬への閉鎖式薬物混合システムの導入拡大における医療経済性

福岡 智宏¹, 宇佐美 英績², 木村 美智男², 岡田 和智²
伊藤 大輔², 竹中 翔也², 吉村 知哲², 戸田 康裕¹ …… 5

- 1 小牧市民病院薬局 2 大垣市民病院薬剤部

症例報告

中等度腎機能障害を有する切除不能甲状腺髄様癌に対する
vandetanib 投与の1例鎌田 隼¹, 鈴木 真也*¹, 魚住 真哉¹, 田原 信², 山口 正和¹ …… 11

- 1 国立がん研究センター東病院 薬剤部 2 国立がん研究センター東病院 頭頸部内科

短 報

がん化学療法における HBV 関連マーカー検査の実施状況調査と
医療安全対策の評価徳留 章^{1,3}, 谷口 亮央², 齋藤 靖弘¹, 南 盛一³, 和野 雅治³
太田 智之³, 武田 香陽子⁴, 佐藤 秀紀⁴, 武田 清孝¹ …… 16

- | | |
|--------------------|---------------|
| 1 札幌東徳洲会病院 薬剤部 | 2 株式会社 ナカジマ薬局 |
| 3 札幌東徳洲会病院 化学療法委員会 | 4 北海道薬科大学 |

がん治療を支援する保険薬局のあるべき姿 ～日本臨床腫瘍薬学会での協働を考える (JASPO2017学術大会より)～

村田勇人¹, 高見結加¹, 月岡厚輔², 仲西 毅³, 田島 亮⁴, 神谷龍太⁵,
吉村朋展⁶, 岩水達也⁷, 宮田広樹⁸, 小川千晶⁹, 小岩 徹¹⁰, 清水久範¹¹

緒言

薬局薬剤師は、患者の薬物療法支援、および在宅生活サポートもできる職種である。

我が国の社会保障制度は、人口動態の超高齢化と高騰する医療費問題より、在宅移行に重点を置いた医療政策に向かっている。『2025年の将来ビジョン』より、医療機関との積極的な地域医療連携構築、診療情報の取扱い整備、および物流改善の充実等を見越し、公衆衛生の改善に寄与する薬局薬剤師が求められている。



施策に合致した職能展開、特に、罹患率・死亡数が第1位である“がん治療”において高質な患者安全管理は急務である。今回、日本臨床腫瘍薬学会（以下、JASPO）主催の学術大会にて、がん治療を支援する保険薬局のあるべき姿を主題としたワークショップ開催の機会を得たので、患者安全管理を中心とした展開すべき方策と「協働」を提案する。

方法

I. 社会保障制度の動向について調査

※本稿では詳細は割愛する

II. 充実した「がん治療支援」に向けた保険薬局側の問題点抽出

『患者のための薬局ビジョン』に挙げられている薬局薬剤師の役割について、がん領域で求められると考える6つの項目をテーマに各々KJ法を実施した。

- ① 高度薬学管理機能（地域医療連携）
- ② 高度薬学管理機能（高度な薬学的管理ニーズ）
- ③ かかりつけ薬剤師
- ④ 地域単位での研修会開催
- ⑤ 在宅医療（医薬品管理と注射薬のミキシング）
- ⑥ 地域包括ケアシステム（健康サポート薬局）

III. JASPO学術大会にて総合討論の実施

事前準備にて図示化した問題点について、workshopにて解決に向けた方策を討議した。

結果

学術大会前に実施したKJ法では、日本保険薬局協会会員、品川薬剤師会会員、ミキシングスキル研修実施者、健康サポート薬局研修修了者等より薬局薬剤師の積極的な協力を得た（合計34名（1グループ平均：6名））。また、学術大会当日は、約100名の参加者にて討論を行った。以下、KJ法の結果を記す。

1 クオール薬局港北店, 2 ホーム調剤薬局, 3 阪神調剤薬局 薬局統括本部, 4 クオール薬局北葛西店, 5 クオール薬局大崎店, 6 そうごう薬局銀座通店, 7 QOLサポートクオール薬局田町店, 8 日本医科大学武蔵小杉病院 薬剤部, 9 独立行政法人国立病院機構東京医療センター 薬剤部, 10 たちばな薬局, 11 昭和大学病院 薬局

①高度薬学管理機能（地域医療連携）

外来通院治療患者の増加は予想されることから、均てん化の考えを基に継続的な服薬支援を行うための方法を討議した。

薬局薬剤師、社会環境（労務環境）、および患者支援上の問題点について「連携」を中心に関連付けた。特に、服薬指導時の患者情報不足や病院との良好な連携方法が曖昧な点に不安を感じる薬局薬剤師が多かった。

解決に向けて、保険薬局と病院間で「処方せん」上に治療レジメンや検査値等の患者情報の印字もしくは個人情報保護下での共有が挙げられた。医療機関と保険薬局の相互理解の円滑化のためガイド(例: ホップ・ステップ・ジャンプ)を進めるがん治療の薬薬連携)を用いて均一の高度薬学管理が地域単位で充実する事を期待する。

②高度薬学管理機能（高度な薬学的管理ニーズ）

近年、画期的な分子標的薬剤などの新規抗がん薬や治療効果の高い支持療法薬の登場によって、がん薬物療法は入院から外来に移行しており、今後さらなる外来治療患者の増加が予想される。そのような状況下、保険薬局が抱える現状における問題点の本質を明らかにするため、専門的かつ継続的な服薬支援を実践するための方策を討議した。

討議結果より、(1) 薬局薬剤師の「知識・臨床経験不足」、 「自己研鑽の意識」、 「認定・専門資格」などの問題、 (2) 病薬連携における「情報共有」、 (3) その他として「診療報酬加算」の3つに大別した。

解決に向けて、各々の関連性を考慮し、①がん薬物療法における緊急時の対応方法など重要性の高い情報（評価法含む）を地域薬剤師会のホームページ等に掲載し、知識の向上、並びに均一化を図る。②臨床経験不足を解消するため、病院での研修を促進するための環境整備を行う。③病院薬剤師、薬局薬剤師双方の情報共有手段として、全国共通の定式化したフォーマットを作成し運用する案が挙げられた。これらはJASPOとの協働案として提案したい。

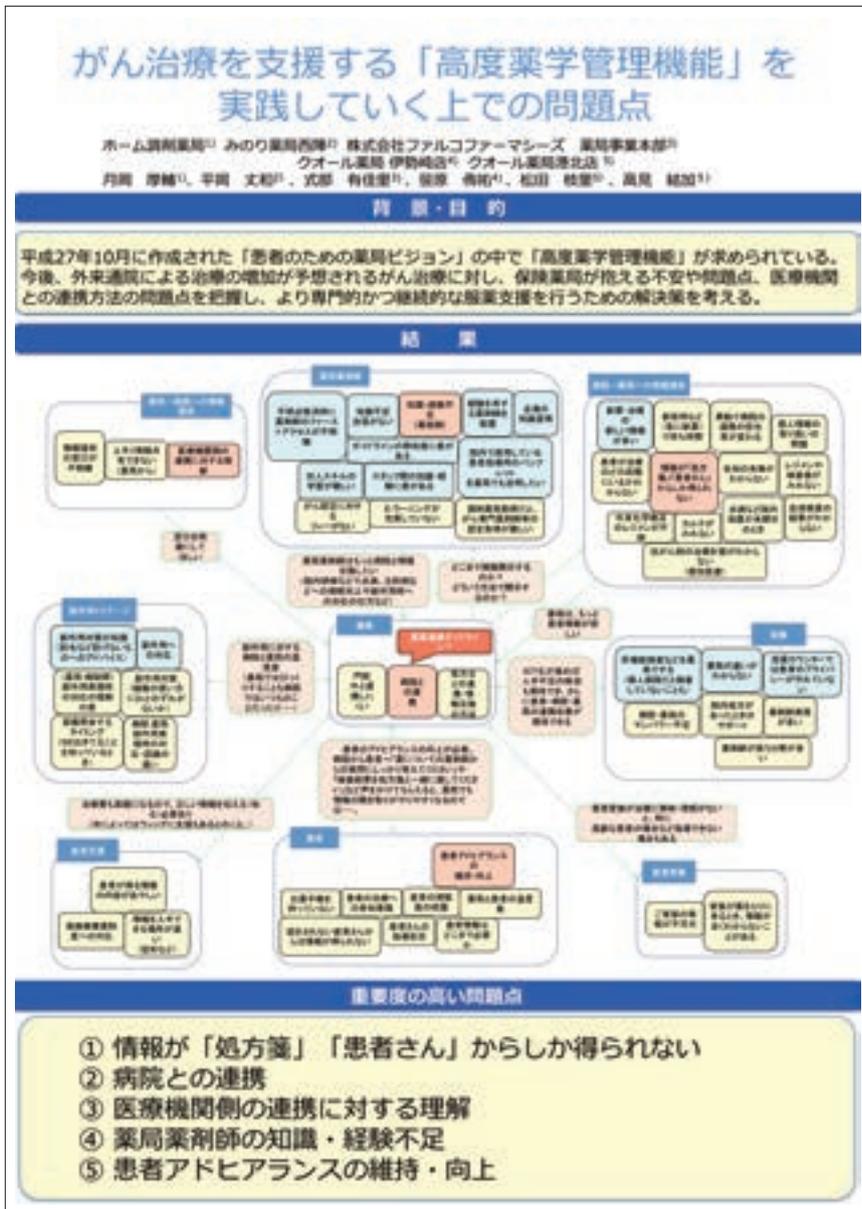
③かかりつけ薬剤師

がん薬物療法を力強く支えることのできる「かかりつけ薬剤師の育成」について討議した。

ハード面では「地域医療連携不足」や「患者情報の収集不足」の解消、ソフト面では薬局薬剤師の「学習意欲の不足」や「責任感の欠如」をいかに向上させるかが焦点となった。

2つの特徴的な事象として、(1) 薬局薬剤師の学会や研究会等に積極的に参加できる環境作り（顔の見える関係性作りを含む）、および(2) がん治療関連情報を保険薬局から積極的に発信する（かかりつけ薬剤師制度の認知にも係る）を切口とした取組みを多団体と共同することが近道と考えた。

地域住民に対して、相談しやすい環境を整備することも薬局薬剤師として責任感が養われるだけでなく、学習意欲の向上に繋がると考える。



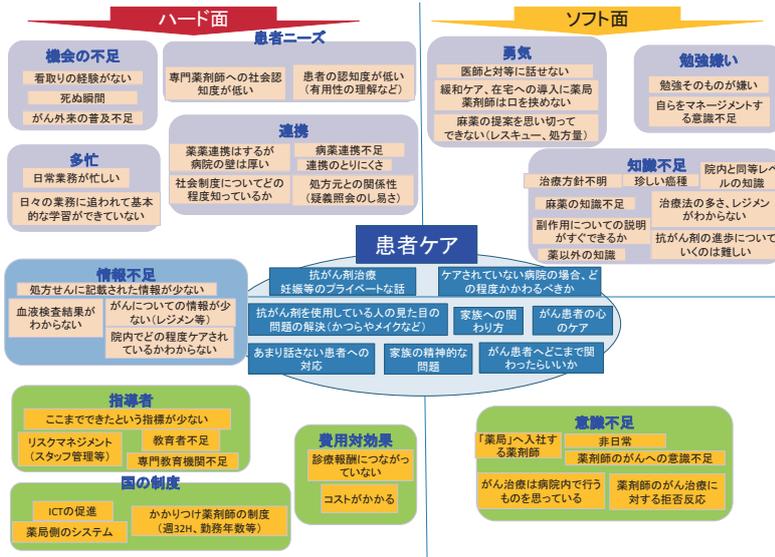
がん医療を担う、「かかりつけ薬剤師」を育成する際の問題点

クオール薬局北葛西店¹⁾、クオール薬局桶の木坂店²⁾、株式会社アインホールディングス³⁾
 クラフト株式会社⁴⁾、ファーマライズ薬局西友田無店⁵⁾
 田島 亮¹⁾、高野 美帆²⁾、川瀬 祐子³⁾、長谷川 佳孝³⁾、緒方 直美⁴⁾、山崎 徹⁴⁾、八田 崇志⁵⁾

背景・目的

2025年問題に係る社会的変遷より、将来ビジョンとして、医療機関側の積極的な地域連携の構築を図る必要がある。当ディスカッションではその基盤となる「薬剤師の育成分野」に対してディスカッションを行った。高度薬学管理機能の中でもがん医療を担う「かかりつけ薬剤師」の育成は急務であり、その問題点をKJ法にて抽出した。

結果



重要度の高い問題点

- ① 薬局薬剤師の知識不足
- ② 医療連携不足（病院との壁の厚さ）
- ③ 情報不足（検査値やレジメン等）
- ④ 意識不足（薬局薬剤師のがん治療に対する拒否反応）
- ⑤ 国の制度、認知度不足（ニーズの把握）

④ 域研単位での研修会開催について

あらゆる疾患の患者を支えていくには、地域単位の研修会は不可欠である。特に、がん薬物療法の情報共有では、地域単位での研修会実施が重要であると考えた。

重要度の高い問題点に「患者ニーズを把握できていない」、「参加する人がいつも同じ」、「病院薬剤師との連携がない」ことが挙げられた。

漫然と地域研修会を開催する傾向が多いため、地域研修会が形骸化しないようJASPOと協働し環境整備を行う。社会情勢を含む患者ニーズの進捗に見合った情報交換を期待する。討議全体より“想いのない薬剤師はいない”という感想を得た。

⑤ 在宅医療（医薬品管理と注射薬のミキシング）

在宅医療の推進を目指すなかで、保険薬局の無菌調製に関する環境整備は課題が多い。実際にミキシングスキル研修を開催し、無菌調製の環境整備に向

けた問題点を討議した。

最大の課題と推測していた設備充実などのハード面よりも「薬局薬剤師の育成≒ミキシングにおける知識やスキル向上」が解決すべき優先的な課題と結論した。

育成には、①基本となる研修体系、②スキル習得状況の客観的な判定基準が必要であることから、ミキシングスキルにおける標準評価（テクニカルラダー）を設定し、かつ定期的な研修が能率的である。今後、薬局薬剤師の知識・スキル向上と無菌調製環境の整備をJASPO協働による推進を期待する。

⑥ 地域包括ケアシステム（健康サポート薬局）

保険薬局が地域住民の相談役として責務を担うことが求められる。

健康サポート薬局は、がんと診断されていない方への予防医学に関する情報提供、早期発見を目的とした健診の受診勧奨なども社会貢献できる役割であると再認識した。一方、具体的な体制（組織構築と助成管理）が整備されていないことから「支援方法はどうか？」といった意見も挙がった。

薬局は「人生において必ず通り、寄り添える場所」でありたい想いを達成すべく、モデル地区における試行に向けた議論を重ねたい。

総合評価

社会情勢に合致した薬局薬剤師のあり方を模索するにあたり、KJ法を用いた各論より「薬局の個別展開や門前の医療機関のみの提携ではなく、多角的に患者安全を考慮し、多団体との協働による施策を実行する事」が薬物療法の均てん化の近道であるという結果となった。

以下、議論の中で挙げられた薬局独自では樹立できない項目（独立して解決できない事項）について、学術団体JASPOとの協働施策案を示す。

- (ア) 地域医療連携ガイドライン作成の支援と拡充

- (イ) 情報共有への取組み支援（理想はIT化）
- (ウ) 情報網羅用フォーマット・全国共通版の作成支援
- (エ) がん治療に関する地域研修会の環境整備支援
- (オ) 臨床能力育成に向けた病院研修円滑化・普及支援
- (カ) 認定制度と診療報酬加算（がん患者指導管理料4取得）への指南
- (キ) かかりつけ薬剤師制度、健康サポート薬局の活用支援
- (ク) 薬局薬剤師の無菌調整に関する教育支援

現在、JASPOの取組み（例：地域医療連携委員会事業、渉外委員会事業）と薬局薬剤師が実地で行っている業務の質向上との整合性により、がん治療を支援する保険薬局のあるべき姿の実現に近づくと考える。特に、連携に係るガイドラインは、各地域の保険薬局が周知を基に活用すると同時に現場の声を収集・還元して標準化を高めていく工夫が急務と考える。

JASPOの会員の多くは病院薬剤師であり、医療機関における診療情報（がん治療の実際、薬物療法や病態評価の情報提供）についてハイレベルな情報交換がされている。薬局薬剤師も患者安全を視野に一步踏込んで情報共有をしたい声が挙がった一方、一握りの薬局薬剤師だけではなく、普遍的な業務に組込まれた展開でなければ「均てん化」には繋がらない。

保険薬局側の現場ニーズに合致した情報共有の基礎固めとして、①JASPO-GANBARSの「薬局薬剤

師版案（定型Exelフォーマット）」の設置による“気軽な情報共有”が可能、②地域研修会もしくは勉強会にJASPO共催による教材・資材の共用（同じ資料を用いる事）等、保険薬局のニーズと啓発について協働できればと考える。

今回、「がん治療を支援する保険薬局のあるべき姿」と主題として実務展開に向けた意見交換を行った。国策を調査し、現状の問題点抽出を実施したが、本質的に取り組む課題は山積している事実の認知が第一歩と考える。

薬局薬剤師による社会貢献は患者安全を中心とした薬物療法支援であるが、薬局薬剤師の「あるべき姿」を実践するために、組織論から情報集約・発信について柔軟な発想が必要な時期ではないだろうか。

※KJ法の各結果について、QRコードに添付致します



【謝辞】

JASPO学術大会でのworkshop実施におきまして、各方面へ広くお声掛けを賜りました理事長遠藤一司先生へ、心から御礼を申し上げます。

【参考】

1. 患者のための薬局ビジョン（厚労省医薬・生活衛生局総務課 平成27年10月23日通知）
2. ホップ・ステップ・ジャンプで進めるがん治療の薬薬連携 保健薬剤師・病院薬剤師のための外来抗がん薬の業務ガイドンス 編集／日本臨床腫瘍薬学会

抗がん薬への閉鎖式薬物混合システムの導入拡大における医療経済性

福岡 智宏¹, 宇佐美 英績², 木村 美智男², 岡田 和智²
伊藤 大輔², 竹中 翔也², 吉村 知哲², 戸田 康裕¹
Tomohiro Fukuoka¹, Eiseki Usami², Michio Kimura², Kazutomo Okada²
Daisuke Ito², Shoya Takenaka², Tomoaki Yoshimura², Yasuhiro Toda¹

Evaluation for the expanding introduction of a Closed System drug Transfer Device to anti-cancer drugs

Summary

Since anticancer drugs have mutagenicity and teratogenicity, the use of a closed system drug transfer device (CSTD) was recommended in the preparation process for preventing exposure to these drugs. When an anticancer drug is prepared through the use of a CSTD without limiting the drugs, the remuneration available for medical services was increased in April 2016. In this study, we evaluated for the application of a CSTD to all anticancer drugs for cost and preparation time. We investigated the chemotherapy regimen for outpatient at Ogaki Municipal Hospital, Japan, in November 2015. The number of anticancer drugs in preparation came to 494, and the total cost estimated from the use of CSTDs was ¥2,611,430 in one month. Additionally, the amount of the remuneration available for medical services and the cost burden for the hospital were ¥889,200 and ¥1,722,230 respectively. The preparation time was prolonged significantly by the use of a CSTD. While the remuneration available for medical services was increased, the cost burden for the hospital was very large. Furthermore, to extend preparation time, the securing of human resources was necessary. These results suggest that cost and preparation time may be problematic when we expand introduction of CSTDs to anticancer drugs.

Key words

closed system drug transfer device, remuneration available for medical services, cost, preparation time

要旨和訳

近年、抗がん薬は、発がん性、催奇形性、生殖毒性があることから、調製時に閉鎖式薬物混合システム（以下、Closed System drug Transfer Device : CSTD）や閉鎖式接続器具を用いた曝露対策が推奨されている。平成28年度の診療報酬改定により、薬剤を限定せず閉鎖式接続器具を使用した場合に無菌製剤処理料として180点を算定できるよう診療報酬が引き上げられた。そこで、閉鎖式接続器具を使用する抗がん薬を拡大して調製する場合に課題となる費用と調製時間について明らかにするため、調査し検討した。大垣市民病院において2015年11月に外来にて投与された抗がん薬を含むレジメンを対象とした。1ヵ月間に抗がん薬を調製した件数は494件、その閉鎖式接続器具総費用試算（定価換算）は2,611,430円であった。また、診療報酬加算額、施設負担額はそれぞれ889,200円、1,722,230円と試算された。そして、人件費は約100万円程度増加すると試算された。診療報酬が引き上げられたものの、施設負担額は多額であり、閉鎖式接続器具を使用する抗がん薬を拡大する際に、大きな問題となることがわかった。

キーワード 閉鎖式薬物混合システム, 診療報酬, 費用, 調製時間

〔受付：2016年11月28日 受理：2017年4月4日〕

1 小牧市民病院薬局 Department of Pharmacy, Komaki City Hospital
〒485-8520愛知県小牧市常普請1-20

2 大垣市民病院薬剤部 Department of Pharmacy, Ogaki Municipal Hospital

緒言

近年、抗がん薬は、発がん性、催奇形性、生殖毒性があることから、調製時に閉鎖式薬物混合システム（以下、Closed System drug Transfer Device : CSTD）や閉鎖式接続器具を用いた曝露対策を各施設で行っている。抗がん薬を調製する際に安全キャビネットを用い、適切な手技で調製されていたとしても、安全キャビネット内だけでなく、床や作業台からも抗がん薬が検出され、CSTDを用いることで汚染を有意に防ぐことができるとの報告がある¹⁾。そして、がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン 2015年版が策定され、医療従事者への健康被害に対して、配慮を必要とする声が高まっている。

国際がん薬劑学会（International Society of Oncology Pharmacy Practitioners : ISOPP）では、外部の汚染物質がシステム内に混入することを防ぐと同時に、液状あるいは気化・エアロゾル化された薬劑がシステム外へ漏出することを防ぐ漏れ防止と気密性の構造を有する器具をCSTDと定義されている²⁾。一方、診療報酬上では、バイアル内外の差圧を調節する機構を有することにより、薬劑の飛散などを防止する器具を閉鎖式接続器具と定義している。現在、抗がん薬を調製する際にCSTDや閉鎖式接続器具を使用することで、診療報酬として加算を算定できる。しかし、これらのデバイスが高価であるため、診療報酬だけで賄うことが難しく、その差額を各施設が負担していることが現状である。がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン 2015年版においても、全ての抗がん薬への調製にCSTDや閉鎖式接続器具の適用が推奨されている。一方で、閉鎖式接続器具を使用する抗がん薬を拡大することによる費用負担の増加が懸念される。実際、費用負担の増加のため、これらのデバイスを使用していない施設があることも報告されている³⁾。平成27年度まで揮発性の高いシクロホスファミド、イホスファミド、ベンダムスチンの3剤を調製する際に、閉鎖式接続器具を使用した場合に無菌製剤処理料1として150点が、また、その他の薬劑では100点が算定可能であった。さらに、平成28年度の診療報酬改定により、薬劑を限定せず閉鎖式接続器具を使用した場合に無菌製剤処理料1として180点を算定できるよう引き上げられた。現在までに、シクロホスファミド、イホスファミド、ベンダムスチンの3剤以外に閉鎖式接続器具を用いた場合の費用について医療経済効果を評価した報告⁴⁾や閉鎖式接続器具を用いた場合の調製時間の延長の報告⁵⁾はあるが、各社が提供している閉鎖式接続器具における費用比較、調製時間延長による人件費を検討した報告はない。そこで本稿では、医療従事者への安全面を第一に考え、シクロホスファミド、イホスファミド、ベンダムスチンの3剤以外に閉鎖式接続器具を用いた場合の費用、調製時間の延長による人件費について検討した。

ミド、イホスファミド、ベンダムスチンの3剤以外に閉鎖式接続器具を導入し調製することを見据え、各社の閉鎖式接続器具を用いた場合の費用、調製時間の延長による人件費について検討した。

方法

1. 対象

大垣市民病院において2015年11月の1ヵ月間において外来にて投与された点滴抗がん薬を含むレジメン。（入院、休日に投与される抗がん薬は除外）

2. 調査項目

1ヵ月間に抗がん薬を調製した件数、レジメンを調査し、閉鎖式接続器具を使用する抗がん薬を拡大して調製した場合の必要デバイス総費用、診療報酬としての加算額との差額を試算し、12ヵ月間にかかる費用を概算し検討を行った。その中で、抗がん薬取扱い基準における危険度分類⁶⁾の内訳も含めて調査した。ただし、複数の薬劑を用いるレジメンにおいては、1剤でも危険度Iの薬劑が含まれていれば、危険度Iのレジメンとして算出した。さらに、閉鎖式接続器具デバイスの選択による費用差を検討するため、5社のデバイスについて概算した。また、調製時間については、単剤、2剤およびインフューザーポンプを含むレジメンについて閉鎖式接続器具使用の有無による調製時間を測定し、比較検討を行った。そして、調製時間の増加に伴う人件費についても概算を行った。

3. 算出方法

閉鎖式接続器具を使用する抗がん薬を拡大して調製した場合の総費用は、各レジメンにおいて必要デバイスを想定し、算出した。1件あたりの閉鎖式接続器具費用は、以下の式より算出した。ただし、今回の算出は大垣市民病院で採用しているA社デバイスの製品の定価に基づき算出し、他社の製品に関しては必要デバイスを想定し、概算を行った。参考としてCHOP療法（シクロホスファミド+ドキソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾロン）を体表面積1.5m²の患者へ施行時、シクロホスファミド500mgを3バイアル、ドキソルビシン50mgを1バイアル、10mgを3バイアル、ビンクリスチン1mgを2バイアル用いて調製した場合に各社の必要なデバイス数を表に示す。また、1バイアル内で残液が生じる場合は、等圧機構を有する器具を用い、+1のように表記した。（表1）

1件あたりの閉鎖式接続器具費用（円）＝必要バイアル数（量調節要）×バイアルスパイクジニー（薬液調製用器具）＋抗がん薬数（量調節不要）×ユニバーサルスパイク（調製用薬液注入コネクタ）＋抗がん薬数×ス

表1 CHOP療法時に必要な各社デバイス数

薬品		A社	B社	C社	D社	E社
シクロホスファミド	バイアル用	2+1	3	3	2+1	3
	各輸液用	1	1	1	1	0
	シリンジ用	1	1	1	1	1
	メイン用	0	0	0	0	1
ドキシソルピジン	バイアル用	3+1	4	4	3+1	4
	各輸液用	1	1	1	1	0
	シリンジ用	1	1	1	1	1
	メイン用	0	0	0	0	1
ビンクリスチン	バイアル用	2	2	2	2	2
	各輸液用	0	0	0	0	0
	シリンジ用	1	1	1	1	1
	メイン用	0	0	0	0	0
前投薬	バイアル用	0	0	0	0	0
	各輸液用	1	0	1	0	0
	シリンジ用	0	0	0	0	0
	メイン用	0	0	0	0	0
メインルート用		1		1	1	0

1 バイアル内で残液が発生する場合は等圧機構を有する器具を使用したとし、+1として表記した。

ピロスコネクター（輸液用アクセサリセット）+輸液バッグ数×バッグスパイク（調製用薬液注入コネクタ）+びん針接続セット（輸液用延長チューブ）

診療報酬加算額は、1件につき180点として算出した。施設負担額は、全薬剤に閉鎖式接続器具を使用した際の費用と診療報酬加算額との差として算出した。また、12ヵ月間の金額はそれぞれ1ヵ月を基準としてその比で概算した。

さらに、調製時間は、抗がん薬の無菌調製経験年数が3年以上の薬剤師3名で計測し、単剤、2剤およびインフューザーポンプを含むレジメンとして、ゲムシタピン（以下、GEM）、パクリタキセル+カルボプラチン（以下、TC）、mFOLFOX6（オキサリプラチン+レボホリナート+フルオロウラシル）を対象にA社デバイスを用いて、前投薬を含めた調製時間を閉鎖式接続器具使用の有無において同一の薬剤師で計測した。そして、人件費は単剤、2剤およびインフューザーポンプを使用することで増加する調製時間と調製件数を乗じて算出した。多剤を用いたレジメンについては2剤の調製時間を用いた。また、厚生労働省が公表している平成27年賃金構造基本統計調査⁷⁾における薬剤師の平均所得額、労働時間と比較し試算した。

4. 統計処理

調製時間の結果は各6回測定し平均値（標準偏差）を用いて算出し、2群間の比較にWilcoxonの順位和検定を用いた。

5. 倫理的配慮

個人データに関して特定できないように配慮した。

結果

1. 閉鎖式接続器具を使用する抗がん薬を拡大した場合の総費用

1ヵ月間に抗がん薬を調製した件数は494件、レジメン数は48種であった。その総費用は2,611,430円であり、12ヵ月間の概算は5,928件、その総費用は31,337,160円と試算された。施行レジメンごとの件数および平均費用を表に示す。（表2）また、危険度分類別の1ヵ月間の内訳は、危険度Iの件数が373件（75.5%）、費用は2,182,270円（83.6%）、危険

表2 施行レジメンごとの施行数および閉鎖式接続器具平均費用

	施行レジメン	施行数 (件)	平均費用 (円)	
単剤	ベバシズマブ	1	3,715	
	アムルピジン	10	3,155	
	イリノテカン	7	3,286	
	エリブリン	5	3,115	
	カルボプラチン	1	3,115	
	ゲムシタピン	33	3,342	
	シスプラチン	8	3,715	
	セツキシマブ	10	4,285	
	ドセタキセル	11	3,115	
	トラスツズマブ	25	3,451	
	トラスツズマブ+エムタンシン	3	3,115	
	ノギテカン	6	2,855	
	パクリタキセル	25	3,199	
	プレッツキシマブ+ベドチン	1	3,375	
	ベメレキセド	11	3,688	
	ホルテゾミブ	15	2,815	
	パクリタキセル（アルブミン懸濁型）	3	3,215	
	リツキシマブ	21	2,941	
	2剤～多剤	ABVD	5	10,110
		CHOP	10	7,858
		イリノテカン+シスプラチン	10	4,403
カルボプラチン+エトボジド		6	3,743	
カルボプラチン+ゲムシタピン		3	4,971	
カルボプラチン+パクリタキセル		6	3,404	
カルボプラチン+パクリタキセル（婦人科領域）		20	4,569	
カルボプラチン+ベメレキセド		4	5,975	
ゲムシタピン+パクリタキセル（アルブミン懸濁型）		19	5,545	
シスプラチン+エトボジド		3	3,893	
シスプラチン+ゲムシタピン		2	4,133	
シスプラチン+トラスツズマブ		7	4,630	
シスプラチン+ビノレルビン		3	3,533	
シスプラチン+ベメレキセド		4	6,575	
セツキシマブ+イリノテカン		4	7,550	
セツキシマブ+パクリタキセル		4	6,050	
ドキシソルピジン+シクロホスファミド		9	6,250	
トラスツズマブ+エリブリン		4	5,870	
パクリタキセル+トラスツズマブ		7	4,659	
ベバシズマブ+オキサリプラチン		19	3,392	
ベバシズマブ+カルボプラチン+パクリタキセル		2	8,685	
ベバシズマブ+パクリタキセル		10	4,816	
ベバシズマブ+ベメレキセド		1	5,750	
ベルツズマブ+トラスツズマブ+パクリタキセル		10	5,277	
ラムシルマブ+パクリタキセル		9	4,060	
リツキシマブ+ベンダムスチン		11	3,197	
セツキシマブ+FOLFIRI		9	12,093	
インフューザーポンプ	セツキシマブ+FOLFOX	2	9,325	
	ベバシズマブ+FOLFIRI	25	9,730	
	ベバシズマブ+FOLFOX	70	8,638	

ABVD：ドキシソルピジン+プレオマイシン+ビンブラスチン+ダカルバジン

CHOP：シクロホスファミド+ドキシソルピジン+ビンクリスチン+プレドニゾロン

FOLFIRI：イリノテカン+フルオロウラシル+レボホリナート

FOLFOX：オキサリプラチン+フルオロウラシル+レボホリナート

度Ⅱの件数が81件(16.4%)、費用は283,600円(10.8%)、危険度Ⅲの件数が40件(8.1%)、費用は145,560円(5.6%)であった。(表3)

表3 閉鎖式接続器具を使用した際の総費用

	調製数(件)	費用(円)
1ヵ月	494	2,611,430
危険度Ⅰ	373 (75.5%)	2,182,270 (83.6%)
危険度Ⅱ	81 (16.4%)	283,600 (10.8%)
危険度Ⅲ	40 (8.1%)	145,560 (5.6%)
12ヵ月(概算)	5,928	31,337,160

2. 閉鎖式接続器具デバイス選択による費用差

B社、C社、D社、E社それぞれの1ヵ月間の総費用は3,171,900円、3,213,020円、4,530,260円、5,021,020円、12ヵ月間の総費用は38,062,800円、38,556,240円、54,363,120円、60,252,240円と試算された。(表4)

表4 閉鎖式接続器具選択による費用差(円)

	A社	B社	C社	D社	E社
1ヵ月	2,611,430	3,171,900	3,213,020	4,530,260	5,021,020
12ヵ月(概算)	31,337,160	38,062,800	38,556,240	54,363,120	60,252,240

3. 閉鎖式接続器具を使用した場合の診療報酬加算額と施設負担額

診療報酬加算額、施設負担額はそれぞれ1ヵ月で889,200円、1,722,230円と試算され、12ヵ月では10,670,400円、20,666,760円と試算された。(表5)

表5 閉鎖式接続器具を使用した場合の診療報酬加算額と施設負担額

	1ヵ月	12ヵ月(概算)
調製件数(件)	494	5,928
総費用(円)	2,611,430	31,337,160
診療報酬加算額(円)	889,200	10,670,400
施設負担額(円)	1,722,230	20,666,760

4. 調製時間

閉鎖式接続器具使用の有無で平均調製時間は、それぞれGEMで3分19秒(±56秒)、6分8秒(±56秒)(P=0.004)、TCで8分3秒(±1分22秒)、11分26秒(±1分33秒)(P=0.008)、mFOLFOX6で10分34秒(±2分38秒)、19分9秒(±3分48秒)(P=0.008)と、CSTD使用により有意に延長した。(表6)

5. 閉鎖式接続器具導入により増加する人件費

調製時間の増加分は、合計35時間11分30秒であった。人件費は1ヵ月あたり約82,000円、年間984,000円増加していた。

表6 閉鎖式接続器具使用の有無による調製時間

	使用せず	使用	
GEM	3分19秒(±56秒)	6分8秒(±56秒)	(P=0.004)
TC	8分3秒(±1分22秒)	11分26秒(±1分33秒)	(P=0.008)
mFOLFOX6	10分34秒(±2分38秒)	19分9秒(±3分48秒)	(P=0.008)

GEM: ゲムシタピン, TC: パクリタキセル+カルボプラチン, mFOLFOX6: オキサリプラチン+レボホリナート+フルオロウラシル

考察

今回、閉鎖式接続器具を使用する抗がん薬を拡大し調製する場合に課題となる費用と調製時間について調査した。平成26年度病院薬剤部門の現状調査では、シクロホスファミド、イホスファミド、ベンダムスチンに閉鎖式接続器具を用いて無菌製剤処理料1を算定している施設は、病床数が300~499床の施設では38.3%、500床以上の施設では63.9%との報告があるものの、この3剤以外の薬剤に閉鎖式接続器具を使用し、無菌製剤処理料1を算定している施設は7.1%、5.6%と非常に少ない⁸⁾。また、使用していたとしてもシスプラチン、パクリタキセルなど一部の抗がん薬のみである⁸⁾。医療従事者への曝露防止に閉鎖式接続器具の有用性が報告されており⁹⁾、すべての抗がん薬に閉鎖式接続器具を導入することは、安全面を第一に考え重要であると考えられる。しかしながら、費用と調製時間を考慮せず、すべての抗がん薬に閉鎖式接続器具を即導入することは困難である。閉鎖式接続器具を使用する抗がん薬を拡大した場合、1年間で約3,000万円の費用が計上されると概算された。一方、診療報酬加算額は約1,000万円と概算され、施設負担額は約2,000万円と高額である。今回、調製時のみの概算であり、投与時の曝露対策として閉鎖式ルートを用いた場合、さらに施設負担額が高額になることが予想される。この金額は閉鎖式接続器具定価での概算であり、納入価はさらに下がると予想されるが、施設負担額が大きいことには変わらない。また、レジメンにより必要な費用は異なるものの、施設負担額をなくすためには診療報酬として500点程度必要と試算され、現在の180点とはかなり隔たりがある。

シクロホスファミドのような比較的安価な薬剤は大容量規格に統一することで、バイアルスパイクの使用数が節約でき、コスト節減が可能との報告がある¹⁰⁾。しかし、分子標的薬などの高価な薬剤は、大容量規格に統一した場合、患者負担分が大きくなるのみでなく、廃棄量が多くなり、経済的損失が大きくなると考えられる。一方、分子標的薬の分割調製をすることで医療費を削減し、経済的損失を減らすことができるとの報告もある¹¹⁾。分割調製を行う際、何度もバイアルのゴム栓を穿刺することによる曝露、微生物の混入が問題となるが、CSTDを使用す

ることでこれらの問題の克服が期待できると考えられる。ベバシズマブのみ分割調製を行った場合に年間1,200万円程度の医療費を削減できると報告があり¹¹⁾、他の分子標的薬も分割調製することで施設負担額を上回る費用削減が見込まれる。医療従事者への曝露防止のみでなく、分割調製を行うことで生じる多額の経済的損失の抑制にも、閉鎖式接続器具を使用する薬剤の拡大は有用であると考えられる。この分割調製による医療費の削減可能分を閉鎖式接続器具の導入拡大した場合の診療報酬の点数に反映することを期待したい。また、近年では経口抗がん薬が増加し、投与方法も簡便となっており、低コストのデバイス開発などによる費用削減も期待したい。

これまで、診療報酬を算定することが可能だった揮発性の高いシクロホスファミド、イホスファミド、ベンダムスチンの3剤を対象に多くの施設が閉鎖式接続器具を使用している。しかし、この3剤以外の抗がん薬すべてに閉鎖式接続器具を使用していくか、一部の抗がん薬のみに使用するかが問題となる。今回、抗がん薬調製マニュアルに記載されている抗がん薬取扱い基準における危険度分類に基づき、危険度Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、それぞれの件数と閉鎖式接続器具を用いた場合の費用を調査した。多くのレジメンがシスプラチン、パクリタキセルなどの危険度Ⅰの薬剤を含み、約75%を占めている。そして、イリノテカン、ゲムシタピンなどの危険度Ⅱ、ベバシズマブやトラスツズマブなどの危険度Ⅲはそれぞれ16%、8%と少ないことがわかった。これより、危険度の高い薬剤が多く、閉鎖式接続器具を一部の薬剤に使用したとしても大きく差がないことが示唆された。しかし、すべてのデバイスがすべての抗がん薬に適合しているわけではない。例えば、ニボルマブ20mgはBD PhasealTMのプロテクタとは適合せず、トラスツズマブやトラスツズマブエムタンシンなどの溶解液のプラスチックボトルには使用できない。トラスツズマブのような危険度の低い分子標的薬に閉鎖式接続器具を使用するかは議論が必要である。

閉鎖式接続器具デバイスは各社が提供している。デバイス選択による費用差について検討したところ、定価による概算ではあるが、各社に大きな差があることがわかった。デバイス選択により年間1,000万円以上異なる場合があり、施設負担額が大きく異なることが問題である。費用面の違いのみでデバイスを選択することはできないが、選択にあたって費用面を考慮する必要があると考えられる。調製時の曝露対策だけでなく、投与、廃棄まで曝露対策が必要であり、点滴ルートへ閉鎖式接続器具を導入することが、曝露防止に有用であると報告がある^{5,12,13)}。しかし、すべてのデバイスにおいて投与から廃棄までの薬剤飛散の検証がされているわけではない。ケモセーフ[®]、BD PhasealTMシステムのプライミング

セットでは投与から廃棄まで検討されており、薬剤飛散防止に有用であると報告されている^{5,12)}。費用面だけでなく薬剤師が専門家として各デバイスの特性を理解、判断し、デバイスを選択する必要がある。

GEM、TC、mFOLFOX6の3つのレジメンにおいて閉鎖式接続器具使用有無で調製時間を測定したが、3レジメンとも閉鎖式接続器具使用により有意に延長した。一部のレジメンにおける測定ではあるが、閉鎖式接続器具を使用する抗がん薬を拡大した場合、調製時間が延長し、患者の待ち時間延長に繋がるため、調製人員確保のための人件費も必要になると考えられる。平成27年賃金構造基本統計調査における薬剤師の平均所得額、労働時間と比較したところ、人件費は1ヵ月あたり8.2万円、年間約100万円程度増加すると推定される。デバイスの費用と比較すると金額は少ないが、午前中に調製件数が多いことを考慮すると、より多く調製人員を確保しなければならず、さらに人件費が必要となる可能性もあり、病棟における薬剤指導業務への圧迫も十分考えられる。

今回、閉鎖式接続器具を使用する抗がん薬を拡大し調製した場合の費用と施設負担額、調製時間、人件費について調査した。診療報酬改定により無菌製剤処理料1が180点に引き上げられたものの、施設負担額は多額であり、閉鎖式接続器具導入を拡大する際に、大きな問題となることがわかった。今回は単施設におけるデータであり、調製件数に差があるものの、閉鎖式接続器具導入による1件あたりの負担額増加は他施設でも同様である。また、1ヵ月の使用量で概算しており、過小評価、過大評価している可能性はあるが、閉鎖式接続器具を導入することで、1件あたりの費用は増加すると考えられる。今回のデータは定価換算のため、実務上では算出された負担額より少なくなると考えられるが、納入価をいかに下げることができるか、対象薬剤を被曝リスクの高いものだけにするかなどが重要な検討事項となる。加えて、調製時に発生した廃棄コストの増加も考えられる。そして、今後は無菌製剤処理料のさらなる引き上げを期待するだけでなく、閉鎖式接続器具を使用した分割調製による医療費削減など経済的損失をなくし、医療者に対する安全面の向上につながるよう薬剤師が考えていくことが重要である。

利益相反

本論文すべての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Iwamoto T, Miyake T : Impact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital, SpringerPlus, 2013; 2: 273.
- 2) International Society of Oncology Pharmacy Practitioners Standards Committee : ISOPP Standards of Practice, Safe Handling of Cytotoxics, J Oncol Pharm Pract, 2007; 13: 1-81.
- 3) 杉浦 伸一, 谷村 学ほか：注射剤の安全使用に関する研究－ガイドラインの拡充と薬剤師の職業健康被害実態調査－日本病院薬剤師会雑誌, 2011; 47: 946-948.
- 4) 河添 仁, 中内 香菜ほか：外来患者におけるハザードス・ドラッグ調製から投与管理までの閉鎖式薬物移送システム導入の臨床的アウトカムと医療経済効果の推算, 医療薬学, 2016; 42(7) : 518-528.
- 5) 柳原 良次, 苫米地 敬ほか：抗悪性腫瘍薬の混合調製から投与, 廃棄までを考慮した曝露防止器材(ケモセーフ[®])の評価, 医療薬学, 2013; 39(2) : 117-124.
- 6) 日本病院薬剤師会：“抗がん薬調製マニュアル第3版”, じほう2014: 255.
- 7) 厚生労働省：平成27年賃金構造基本統計調査, http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&tclassID=000001058843&cycleCode=0&requestSender=estat, 2016年12月27日アクセス
- 8) 日本病院薬剤師会総務部：平成26年度病院薬剤部門の現状調査集計結果報告, 日本病院薬剤師会雑誌, 2015; 51: 613-683.
- 9) 西垣 玲奈, 紺野 英里ほか：抗がん薬による被爆防止を目的とした閉鎖式混合調製器具の有用性の検討, 日本病院薬剤師会雑誌, 2010; 46: 113-117.
- 10) 池野 洋平, 有井 大介ほか：閉鎖式薬物混合システムを使用したシクロホスファミドの調製時間短縮とコスト節減への検証, 癌と化学療法, 2014; 41(5) : 611-615.
- 11) 宇佐美 英績, 木村 美智男ほか：分子標的治療薬調製時の薬剤廃棄による経済的損失と経費削減に向けたシミュレーション, 癌と化学療法, 2016; 43(6) : 743-747.
- 12) 上野 昌紀, 河添 仁ほか：抗がん剤の調製から投与までの医療従事者に対する抗がん剤曝露対策の評価, 医療薬学, 2015; 41(11) : 811-820.
- 13) 濱 宏仁, 平畠 正樹ほか：調製から投与までの総合的な抗がん薬曝露対策の導入とその評価, 医療薬学, 2013; 39(12) : 700-710.

中等度腎機能障害を有する切除不能甲状腺髄様癌に対するvandetanib投与の1例

鎌田 隼¹, 鈴木 真也*¹, 魚住 真哉¹,
田原 信², 山口 正和¹

Hayato Kamata¹, Shinya Suzuki*¹, Shinya Uozumi¹,
Makoto Tahara² and Masakazu Yamaguchi¹

Vandetanib for unresectable medullary thyroid carcinoma in a patient with moderate renal dysfunction

Summary

This case involves a 70-year-old man who had been identified as having clinical moderate renal dysfunction ten years earlier. He had previously undergone total thyroidectomy and bilateral neck dissection for medullary thyroid carcinoma (MTC) twenty years ago. The patient went on to experience recurring lymph node relapse. During an attempted resection following a fourth relapse in the left subclavicular node, tumor adherence to blood vessels was discovered. Hence, the tumor was determined to be unresectable and the patient was referred to the head and neck department of our hospital where the decision was made to monitor his condition. Vandetanib was initiated after the patient developed pain in the left upper arm due to tumor growth and distant metastasis. Although creatinine clearance before treatment was estimated to be 53.6 mL/min using the Cockcroft-Gault equation, the patient was started at a normal vandetanib dose of 300 mg/d. On day 11 of treatment, the patient contacted his physician complaining of headache, abdominal discomfort, peripheral sensorimotor neuropathy, semi-stupor, scalp rash, diarrhea and decreased appetite, all within levels of grade 1. Vandetanib administration was discontinued. On day 25 of discontinuation, treatment was resumed at 200 mg/d. Treatment was, thereafter, repeatedly discontinued and resumed in response to adverse events, but no disease progression was observed for nine months. Currently, there is a lack of information on vandetanib for unresectable MTC in patients with moderate renal dysfunction. The results of this study suggest that long-term vandetanib treatment can be achieved in such patients by closely monitoring their status and managing adverse events through appropriate dosage reduction.

Key words

vandetanib, moderate renal dysfunction, medullary thyroid cancer, oral chemotherapy

要旨和訳

症例は10年前より臨床上的中等度腎機能障害が指摘されていた70歳男性。20年前、甲状腺髄様癌の診断がなされ、甲状腺全摘、両頸部郭清が施行された。その後リンパ節再発を繰り返し、4度目に再発した左鎖骨下リンパ節転移の摘出時に血管への癒着が判明した。切除不能として当院、頭頸部内科へと紹介されたが、経過観察にて対応された。その後、腫瘍増大と遠隔転移に伴う左上肢痛を認め、vandetanibによる治療が開始された。vandetanib内服開始前におけるCockcroft-Gault式による推算クレアチニンクリアランスは53.6 ml/minであったが通常用量の300 mg/日で治療開始となる。Vandetanib内服開始11日目に医師へ患者本人から連絡あり、頭痛 Grade1, 胃部不快感 Grade1, 下肢の末梢性感覚ニューロパシー Grade1, 亜昏迷様状態, 頭皮の湿疹 Grade1, 下痢 Grade1, 食欲低下 Grade1 の症状が伝えられた。そ

〔受付：2017年1月11日 受理：2017年3月24日〕

1 国立がん研究センター東病院 薬剤部 Department of Pharmacy, National Cancer Center Hospital East

2 国立がん研究センター東病院 頭頸部内科 Department of Head and Neck Medical Oncology, National Cancer Center Hospital East

* 千葉県柏市柏の葉：Kashiwanoha, Kahsiwa-shi, Chiba-ken, 277-8577 Japan

の為、vandetanibは休薬となり、休薬25日目の副作用改善後、200 mg/日にて減量による内服再開がなされた。その後、有害事象を理由とした休薬と再開を繰り返しているものの、9か月の間、病勢進行は認められていない。現状では中等度の腎機能障害を有する切除不能甲状腺髄様癌患者のvandetanib内服に関する情報は乏しいため、中等度の腎機能障害を有する症例においては注意深く有害事象をモニタリングし、有害事象が生じた際には適切に減量を実施することで有害事象の管理、及び長期の治療継続がなされることが示唆された。

はじめに

甲状腺髄様癌はがん罹患全体の約1%である甲状腺癌のうち、1~2%の頻度のカルシトニンを分泌する濾胞傍細胞から発生する癌である^{1, 2)}。甲状腺髄様癌の10年生存率は約75%と比較的予後のよい癌種であるが、局所進行もしくは遠隔転移をきたすと40%以下に減少する^{1, 3, 4)}。vandetanibは、切除不能な甲状腺髄様癌における国際第III相試験であるZETA試験⁵⁾の結果から無増悪生存期間の延長がプラセボ群に比較して認められ(ハザード比HR 0.46, 95%信頼区間0.31~0.69, $p < 0.001$; PFS中間値vandetanib群not reached, プラセボ群19.3カ月)、2015年に本邦で承認されたVEGFR-2, VEGFR-3, RET, EGFR等に対する選択的抑制効果^{6, 7)}を有する経口のチロシンキナーゼ阻害薬である。vandetanibの薬物血中濃度-時間曲線下面積(AUC: area under the blood concentration time curve)は腎機能に応じて増大することが知られているが⁸⁾、日本の添付文書において腎機能に応じた減量開始について記載はない⁹⁾。今回、我々は臨床上まれである甲状腺髄様癌のvandetanibによる治療において、臨床上の中等度腎障害を伴う症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 70歳, 男性。
主訴: 左上肢痛。

既往歴: 高血圧(内服治療)、胆石、造影剤アレルギー(蕁麻疹)、中等度の腎機能障害(慢性腎炎、腎結石)

現病歴: 1995年に甲状腺癌診断。その後、甲状腺全摘され、両側頸部郭清術が施行された。1997年に左頸部郭清術が施行されたが、2001年にリンパ節再発が認められ、再度、左頸部郭清術が施行された。2008年8月に更にリンパ節に再発が認められ、喉頭前・気管前リンパ節摘出、2010年7月に左腋窩リンパ節摘出、2011年8月に左中内深頸リンパ節摘出がそれぞれ施行されたが、2015年8月に再度左腋窩リンパ節摘出した際に左鎖骨下リンパ節転移の血管癒着が認められ、切除不能として診断され、当院頭頸部内科に紹介された。診察時、無症状であったことから、経過観察となり、2016年1月に腫瘍増大と、遠隔転移に伴う左上肢痛が出現し、2016年3月にvandetanibによる化学療法が開始となった。

併用薬: レボチロキシナトリウム水和物錠100 μ g/日、アルファカルシドールカプセル1 μ g/日、アムロジピンベシル酸塩錠7.5 mg/日、バルサルタン錠20 mg/日、ベポタスチンベシル酸塩錠20 mg/日、ラマトロバン錠75 mg/日、ベザフィブラート徐放錠200 mg/日

検査所見: 治療開始前、カルシトニンの値が954 pg/mLと基準値上限の100倍の高値を認めた(図1)。血清クレアチニン(以下、Scr)値が1.17 mg/dL、Cockcroft-Gault式による推算クレアチニク

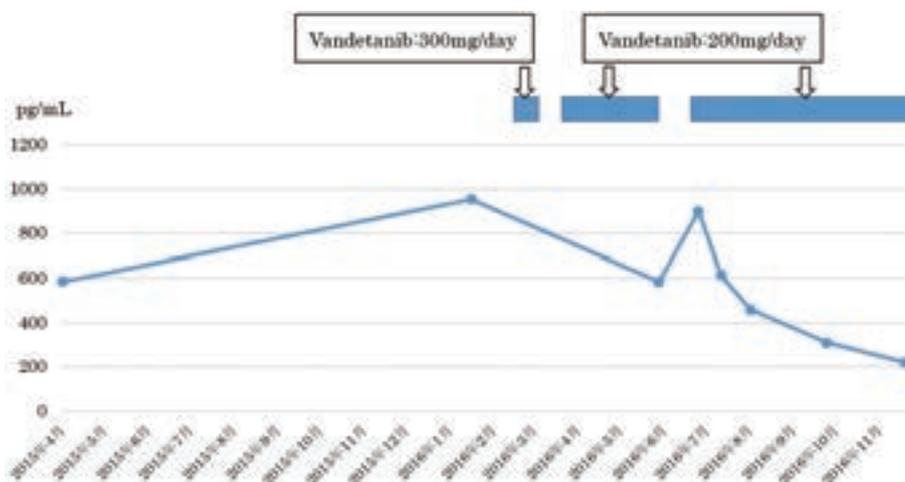


図1 vandetanib投与とカルシトニン値の推移

リアランス（以下，Ccr）は53.6 mL/min，推定糸球体濾過量（以下，eGFR）48 mL/min/1.73 m²と各ガイドライン^{10, 11}における，中等度の腎機能障害が認められた（図2）．栄養状態，骨髓機能，肝機能，末梢血液一般検査，X線検査，心機能検査では異常は認められなかった．

臨床経過：2016年3月に入院後， vandetanibを通常用量の300 mg/日にて治療が開始された．治療5日目，特に有害事象も確認されず，退院となる．退院時に主治医よりsBP 160 mmHg以上を確認した際の内服指示として，ニフェジピン徐放カプセル10 mgが処方された．治療6日目の夜間，収縮期血圧（以下，sBP）が120-130 mmHgと安定していたが，眠前の血圧測定にてsBP 169 mmHg（高血圧Grade3）と高値となったと当直医師へ患者より電話連絡，相談あり，ニフェジピン徐放カプセル10 mgの内服にて対応された．治療7日目，再度，sBP 160，拡張期血圧95に上昇したため，再度ニフェジピン徐放カプセル10 mgを内服にて対応された．治療8日目，外来受診にてアムロジピンベシル酸塩錠10 mg/日と増量された．治療11日目，患者より主治医に電話連絡あり，頭痛 Grade1，胃部不快感 Grade1，下肢の末梢性感覚ニューロパチー Grade1，亜昏迷様状態，頭皮の皮疹Grade1，下痢 Grade1，食欲低下Grade1の症状が伝えられた．電話にて医師より vandetanib の休薬が指示された．

休薬後においてsBP は130 mmHg程度と低下が認められた．休薬5日目，外来受診にてvandetanib休薬の理由となった症状は改善したことが確認されたが，休薬のまま経過観察となる．休薬19日目，左上肢痛の主訴あり，定期的外来受診を早め，6日後に受診となった．外来受診（休薬25日目）にて， vandetanibの減量用量として規定されている200 mg/日にて治療が再開された．治療再開14日目，外来受診にて頭皮にGrade1のざ瘡様皮疹（Grade1）が確認されたものの，頭痛，食欲不振などの症状は認められなかった．治療再開56日目，外来受診にて数日前にゴルフに行った際に日焼け止めを塗らず，自宅に帰宅した際に腕がヒリヒリと痒くなったとの主訴あり．診察にて，日光の当たった部位に亜急性性紅斑が出現し，体表の約9%程度の両腕の肘から手首に軽度の搔痒感，腫脹，発赤が確認され，主治医師より光線過敏症Grade1の診断がなされ，リンデロンVG軟膏[®]が処方された．医師より， vandetanib の休薬の指示がなされ，経過観察となった．休薬14日目の外来受診にて光線過敏症の改善が確認された為， vandetanib（200 mg/日）の内服が再開された．治療再開54日目，外来受診にて尿検査にて尿蛋白（2+）が確認され，休薬となった．休薬19日目，尿検査にて尿蛋白が改善した．休薬後に肩の痛みが悪化したため内服再開となった．その後，著明な有害事象は認められず，治療開始より9か月経過したが図3に示す通り，単純CT画像では左鎖骨下リンパ節

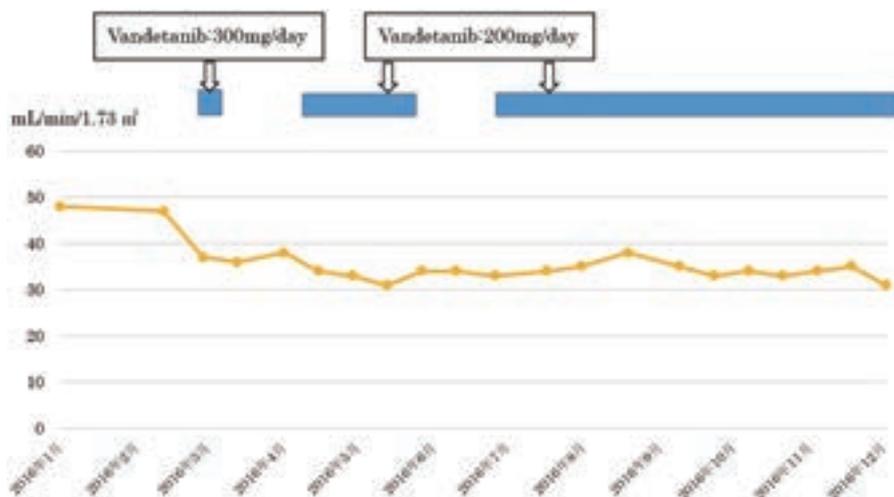
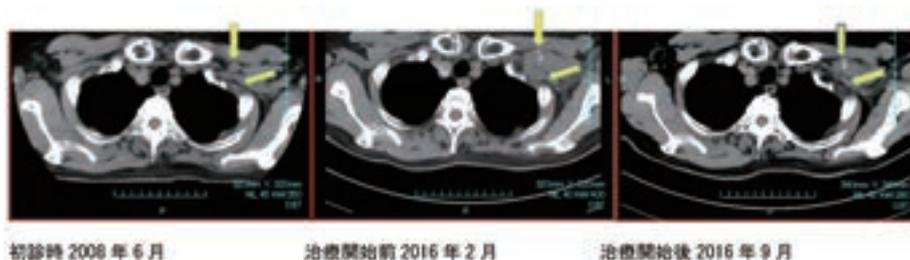


図2 vandetanib 投与と腎機能（推定糸球体濾過量）の推移



初診時 2008年6月 治療開始前 2016年2月 治療開始後 2016年9月

図3 頸部単純CT検査の変化

転移の病勢進行は認められていない。

考 察

本報告は、まれな癌である切除不能甲状腺髄様癌のvandetanib治療における中等度腎機能障害を有した症例に施行した症例を提示した。vandetanibは腎排泄型の薬剤である事からその用量は腎機能に配慮すべきことが示唆されているが、日本の添付文書上において、腎機能にあわせた減量の記載はない^{8,9)}。vandetanibの排泄は有機カチオントランスポーター2（以下、OCT2）を介さないがOCT2の阻害作用を有する⁸⁾。vandetanib内服開始からScr上昇が認められる事があるが、vandetanibによるOCT2阻害がきたしているクレアチニン排泄遅延の可能性があるので、患者状態や副作用の発現状況を鑑みて評価していく必要がある。本症例では、図2に示す通り治療開始直後からScrの上昇（Grade2）が認められ、vandetanibのOCT2阻害作用によって、クレアチニンの排泄遅延が起こった可能性がある。OCT2に影響を及ぼす薬剤（シメチジン、メトホルミン、プロカインアミド、キニーネ、アトロピン、モルヒネ、バレニクリン、アマンタジン、イミプラミン等）の併用がなかったが、併用薬の排泄遅延により腎機能障害がきたされ、vandetanibの排泄に影響を及ぼす可能性もあるために、併用薬の評価は重要である。本症例ではvandetanibの内服を現在も継続していることもあり、治療を通してeGFR及びScrの改善は認められなかった（図2）。特に、vandetanibの休薬が1ヵ月程度なされていた時期において改善がなかったことは、不可逆性の腎機能障害が危惧された。しかしながら、サノフィ株式会社によると健康被験者14例を対象に実施されたメトホルミン1000 mg（OCT2の基質）単独投与時、及びvandetanib 800 mg単回経口投与と併用した時の薬物動態を検討する単施設非盲検第I相試験において、メトホルミン単独投与と比較してvandetanib併用症例ではメトホルミンの腎クリアランスは52%減少し⁸⁾、3日目からScr上昇が確認され、8日目まで上昇が継続したものの、15日目に基準値まで回復したと報告がある。上記より、vandetanibによる腎機能障害は可逆的であるものの、vandetanibが反復投与されていることから、その改善は短期間で得られず、時間を要すると考えられる。

vandetanibは投与後21日まで総放射能排泄率が約69%であり、糞及び尿中にはそれぞれ約44%及び、約25%が排泄される⁸⁾。vandetanibの血中濃度に対する腎機能の影響を検討した海外薬物動態試験では軽度（80 mL/min \geq Ccr \geq 50 mL/min）、中等度（50 mL/min $>$ Ccr \geq 30 mL/min）及び重度腎障害者（Ccr $<$ 30 mL/min）では正常な健康被験者（Ccr

$>$ 80 mL/min）に比べ、vandetanibのAUCがそれぞれ43%、58%、74%と高い値を示したこと⁸⁾から、本症例においてもAUCが高まっていたと考えられる。上記のように、腎機能障害がvandetanibの排泄に影響することは知られているが、日本人の中等度の腎機能障害を有する患者に対する使用経験は少ないため、減量をしてよいかどうかの実臨床における判断は困難であるのが現状である。米国の添付文書では海外薬物動態試験で定義された中等度腎機能障害（50 mL/min $>$ Ccr \geq 30 mL/min）を有する患者は200 mgから開始する様に明記され、医薬品医療機器総合機構の審議結果報告書においても200 mg/日からの開始が推奨されている。国内第I/II相試験においても海外薬物動態試験に準じて中等度腎機能障害を50 mL/min $>$ Ccr \geq 30 mL/minと規定している。米国Food and Drug Administrationが公開しているGuidanceのひとつである”Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling”¹²⁾や日本腎臓学会のガイドライン^{10,11)}においてCockcroft-Gault式をはじめとする推算クレアチンクリアランスによる腎機能障害の区分はあくまでも目安であり、実臨床では個別の状態を鑑みて用量調節を行うべきと記載されている。本症例は慢性腎炎や腎結石が既往歴としてあり、Ccrは53.6 mL/minと区分ではvandetanibの海外薬物動態試験の定義において軽度腎機能障害に含まれているものの、臨床現場における診断は中等度腎機能障害と評価された。本症例では、その情報を確認した上で、医師の判断にて300 mg/日から開始されたが、開始数日で血圧上昇や用量制限毒性である皮疹と下痢を含む自覚される様々な有害事象により休薬となった。日光過敏症の有害事象は生じたものの、200 mg/日に減量後の有害事象は許容範囲内となった。減量後は下痢の発現は認められておらず、腫瘍の増大が認められていない事と甲状腺髄様癌の腫瘍マーカーであるカルシトニンが図1に示す通りvandetanib治療後は漸減傾向となった事から、本症例において減量による安全性と有効性が担保されていると考える。また、vandetanibを200 mg/日に減量することによる治療効果の低下が危惧されたが、休薬中に再発した癌による痛みの患者主訴が、治療再開時にすみやかに改善していたことから、減量であっても効果があることが示唆される。海外の前向き試験では19例と少ない症例数ではあるもののvandetanib 100 mg/日においてもORR（CR+PR）がZETA試験⁵⁾の20%に比較して16%、DCR（PR+SD \geq 24 weeks）もZETA試験⁵⁾の73%に比較して68%と有効性が報告されている¹³⁾ことから、許容できない有害事象が生じた際にはすみやかに休薬を実施し、減量を実施する、もしくは、臨床上の中等度の腎機能障害

症例に対してははじめから200 mg/日の減量にて開始すべきことが示唆される。ZETA試験のプラセボ群におけるPFSの中央値が19.5ヵ月であり、vandetanibはプラセボ群に比較して0.46のハザード比を有することから、いかに長期の継続内服を維持するかが重要であるかが理解される。

結 語

腎機能障害を有する切除不能甲状腺髄様癌患者のvandetanib内服に関する情報は乏しいが、副作用に応じて減量、休薬、再開を行なう事で患者のQOLを害さずに良好な予後が得られる可能性が示唆された。また、日本の添付文書に明確な規定はないものの臨床上的中等度腎機能障害を有する症例においては初回からの減量を考慮する必要がある。vandetanib内服開始からScr上昇が認められる事があるが、vandetanibのOCT2阻害によるクレアチニン排泄遅延の可能性があるため、患者状態や副作用の発現状況を鑑みて評価していく必要がある。

利益相反

著者は申告すべき利益相反を有しない。

参考文献

- 1) Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR, A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995, *Cancer*. 1998; 83: 2638-2648.
- 2) Lakhani VT, You YN, Wells SA, The multiple endocrine neoplasia syndromes, *Annu Rev Med*. 2007; 58: 253-265.
- 3) Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases, *Cancer*. 2006; 107: 2134-2142.
- 4) Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, Schlumberger M, Bigorgne JC, Dumontier P, Leclerc L, Corcuff B, Guilhem I, Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'etude des tumeurs a calcitonine, *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998; 48: 265-273.
- 5) Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, Baudin E, Elisei R, Jarzab B, Vasselli JR, Read J, Langmuir P, Ryan AJ, Schlumberger MJ, Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial, *J Clin Oncol*. 2012; 30: 134-141.
- 6) Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, Kendrew J, Chester R, Jackson JA, Boffey SJ, Valentine PJ, Curwen JO, Musgrove HL, Graham GA, Hughes GD, Thomas AP, Stokes ES, Curry B, Richmond GH, Wadsworth PF, Bigley AL, Hennequin LF, ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration, *Cancer Res*. 2002; 62:4645-4655.
- 7) Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, Ciardiello F, Tortora G, Vecchio G, Ryan AJ, Fontanini G, Fusco A, Santoro M, ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases, *Cancer Res*. 2002; 62 : 7284-7290.
- 8) カプレルサ[®]医薬品インタビューフォーム, アストラゼネカ株式会社, 2015年9月.
- 9) カプレルサ[®]医薬品添付文書, アストラゼネカ株式会社, 2015年9月.
- 10) 日本腎臓学会, 日本癌治療学会, 日本臨床腫瘍学会, 日本腎臓病薬物療法学会, 癌薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2016: ライフ・サイエンス出版, 2016: 68.
- 11) 日本腎臓学会, エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013: 東京医学社, 2013: 259.
- 12) US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (2010) Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM204959.pdf>. Accessed February 15, 2017
- 13) Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, Vasselli J, Haddad R, Vandetanib (100 mg) in Patients with Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer, *J Clin Endocr Metab*. 2010; 95: 2664-2671.

がん化学療法におけるHBV関連マーカー検査の実施状況調査と医療安全対策の評価

徳留 章^{1,3}, 谷口 亮央², 齋藤 靖弘¹, 南 盛一³, 和野 雅治³
太田 智之³, 武田 香陽子⁴, 佐藤 秀紀⁴, 武田 清孝¹
Akira Tokutome^{1,3}, Ryo Taniguchi², Yasuhiro Saito¹, Seiichi Minami³, Yuji Wano³
Tomoyuki Ota³, Kayoko Takeda⁴, Hideki Sato⁴ and Kiyotaka Takeda¹

Evaluation of the implementation of HBV-related marker testing during cancer chemotherapy and the effectiveness of medical safety measures

Summary

Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients treated for HBV infection and inactive HBV carriers has been reported to indicate poor prognosis in fulminant hepatitis patients during cancer chemotherapy and immunotherapy. We progressively introduced guidelines pertaining to medical safety measures (rules regarding tests for HBV detection, common knowledge of the guidelines, and inspection order support based on protocol-based pharmacotherapy management [PBPM]) for the management of HBV infection during cancer chemotherapy at the chemotherapy Committee of Sapporo-Higashi Tokushukai General Hospital. The effectiveness of these graded guidelines regarding medical safety measures pertaining to HBV has not been reported. There are also no reports regarding whether an increase in rates of HBV screening have influenced implementation of HBV-DNA monitoring. Therefore, we divided the guidelines into 3 groups (the group before the rules were introduced, the group that received safety measures based on common knowledge of the guidelines after the introduction of rules, and the group that received inspection order support in accordance with PBPM), and investigated the HBV testing rate. The HBV testing rates in the group before the rules, the common knowledge group, and the PBPM group were 43.4%, 62.5%, and 100%, respectively. Thus, the testing rate in the PBPM group was significantly higher than that of the other 2 groups. In addition, the inspection order support by the pharmacist was 53.3% in the PBPM group. Furthermore, the inspection HBV-DNA monitoring rates by the doctors were 0%, 50%, and 66.7% in the group before the rules, the common knowledge group, and the PBPM group, respectively; indicating a significant increase. These findings suggest that graded medical safety measures for HBV reactivation are clinically useful for HBV screening and HBV-DNA monitoring during cancer chemotherapy.

Key words

hepatitis B virus (HBV), reactivation, chemotherapy, protocol based pharmacotherapy management (PBPM)

要旨和訳

B型肝炎ウイルス (HBV) キャリアや既往感染者にがん化学療法を行うとHBVの再活性化が起こる可能性があり、再活性化による劇症肝炎は予後不良との報告がある。札幌東徳洲会病院では化学療法委員会におけるHBV検査の規定とガイドラインの周知、プロトコルに基づく薬物治療管理 (PBPM) に基づく薬剤師による検査オーダ支援など、がん化学療法時の

[受付：2016年8月23日 受理：2017年5月8日]

1 札幌東徳洲会病院 薬剤部 Department of Pharmacy, Sapporo-Higashi Tokushukai general Hospital
〒065-0033 北海道札幌市東区北33条東14-3-1

2 株式会社 ナカジマ薬局 Nakajima Pharmacy

3 札幌東徳洲会病院 化学療法委員会 Committee of Chemotherapy, Sapporo-Higashi Tokushukai general Hospital

4 北海道薬科大学 Hokkaido Pharmaceutical University School of Pharmacy

HBV検査に関する医療安全対策を段階的に導入してきた。このようなHBV検査に関する段階的な対策の有効性や、HBVスクリーニングの検査実施割合の上昇が医師によるHBV-DNAモニタリング検査の実施に及ぼす影響の報告はないため、HBV検査規定前の群、HBV検査を規定しガイドラインを周知した群、PBPMに基づくHBV検査オーダ支援を行った群の3群に分け、ガイドラインに沿ったHBV検査状況を調査した。結果は、ガイドラインに沿ったHBV検査実施割合は対策前群が43.4%、規定周知群が62.5%、PBPM群が100%となり、検査実施割合が有意に上昇した。また、PBPM群のうち薬剤師による検査オーダ支援の割合は53.3%であった。医師によるHBV-DNAモニタリング検査実施割合は対策前群が0%、規定周知群が50%、PBPM群が66.7%と有意に上昇した。

以上より、がん化学療法時のHBV再活性化に対する段階的な医療安全対策は、がん化学療法時のHBVスクリーニングのみならずHBV-DNAのモニタリングに対しても有用である可能性があり、臨床的に有用であることが示唆された。

緒言

B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) キャリアや既往感染者に免疫抑制・化学療法を行うとHBVの再活性化が起こり、肝炎の劇症化による死亡例も報告されており¹⁾、さらに無症候性キャリアおよび既往感染者からの再活性化による劇症肝炎は予後が不良であることが報告されている²⁾。HBVの再活性化は、リスクの高いリツキシマブ・ステロイド併用療法以外の固形がんに対する化学療法や分子標的薬でも報告されており³⁻⁵⁾、注意を要する。

「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」⁶⁾ (ガイドライン) では、免疫抑制・化学療法を行う際のHBVスクリーニング (HBV検査) が推奨されており、肝機能異常の有無に関わらずHBV感染をスクリーニングする必要があるが、これまで札幌東徳洲会病院 (当院) の化学療法委員会にはがん化学療法を施行する際のHBV検査に関する規定がなく、検査は各担当医の判断に委ねられており、HBV検査実施割合は低い状況にあった。そこで平成27年11月、がん化学療法施行に伴うHBV再活性化に対する医療安全対策のため、がん化学療法施行前のHBV検査の規定を薬剤部から化学療法委員会に提案し承認を得た。さらに、がん化学療法に関わる全医師に対してHBV検査の意義やガイドラインのフローチャートを周知し、併せて薬剤師にも同様の周知を行い、がん化学療法施行時にHBV検査が実施されていない場合は医師へ検査依頼を行うよう周知した。しかし、その後も依然としてがん化学療法開始時のHBV検査の漏れが散見された。

平成22年に厚生労働省医政局通知 (医政発0430第1号) が発出され⁷⁾、そこでは現行制度の下において薬剤師が実施可能であり、薬剤師を積極的に活用することが望まれる業務の一つとして、「薬剤の種類、投与量、投与方法、投与期間等の変更や検査のオーダについて、医師・薬剤師等により事前に作成・合意されたプロトコルに基づき、専門的知見の活用を通じて、医師等と協働して実施すること」を推奨しており、これを受け日本病院薬剤師会では「プ

ロトコルに基づく薬物治療管理 (protocol based pharmacotherapy management : PBPM)」を推奨している⁸⁾。PBPMとは、医師・薬剤師等が事前に作成・合意したプロトコルに基づき、薬剤師が薬学的知識・技能の活用により、医師等と協働して薬物治療を遂行すること⁸⁾であり、がん化学療法の分野でもPBPMは積極的に取り入れられ、成果を上げている^{9,10)}。そこで、がん化学療法施行前のHBV検査の漏れを補完すべく当院においてもプロトコルを作成し、PBPMに基づく薬剤師によるHBV検査の検査オーダ支援 (HBV検査支援) を薬剤部から化学療法委員会に提案し、承認を得て平成28年1月からHBV検査支援を開始した。

前述の通り、当院はがん化学療法施行時のHBV再活性化に対する段階的な医療安全対策を実施してきたが、PBPMによるHBV検査実施割合の変化を調査した報告は少なく^{9,11)}、さらにはがん化学療法時のHBV検査に関する段階的な医療安全対策の評価や、がん化学療法時のHBVスクリーニングの検査実施割合の上昇が、がん化学療法開始後の医師による既往感染者に対するHBV-deoxyribonucleic acid (DNA) モニタリング検査の実施に及ぼす影響について検討した報告はない。そこで、当院のHBV検査の段階的な医療安全対策の効果を後方視的に調査したので報告する。

方法

対象患者

平成27年1月～平成28年4月の間に当院においてがん化学療法を初回導入した患者を対象とした。ただし、ホルモン療法剤単独で治療を受けた患者、がん化学療法開始時点で既に免疫抑制剤、副腎皮質ステロイド剤を内服中の患者、がん化学療法導入時に既にHBs抗原陽性であり抗HBV薬を投与中の患者、がん化学療法の治療歴を有する患者は除外した。

化学療法委員会でHBV検査を規定する前の平成27年1月～平成27年10月にはがん化学療法を初回導入した患者を「対策前群」、化学療法委員会でHBV検査を規定したうえで医師にガイドラインを周知した

後の平成27年11月～平成27年12月にかん化学療法を初回導入した患者を「規定周知群」、PBPM導入後の平成28年1月～平成28年4月にかん化学療法を初回導入した患者を「PBPM群」とした。

調査内容

本研究は、診療録に基づく後方視的調査として実施した。

それぞれの群において患者情報（年齢、性別、診断名、診療科）、hepatitis B surface (HBs) 抗原、hepatitis B core (HBc) 抗体、HBs抗体、HBV-DNA定量（リアルタイムPCR法）、ガイドラインに沿ったHBV検査実施割合、がん化学療法開始後3か月目までの医師による既往感染者に対するHBV-DNAモニタリング検査の実施状況、抗HBV薬の処方状況、薬剤師によるHBV検査支援の実施状況を調査した。

薬剤師によるHBV検査支援

がん化学療法開始時のHBV検査に対するプロトコルを図1に示す。プロトコルは日本病院薬剤師会のプロトコル具体的実践例⁸⁾に沿って作成した。また、HBV検査支援はガイドラインに準じて実施した。なお、医学的判断を伴う場合は薬剤師によるHBV検査支援は実施不可とし、薬剤師から担当医師への報告・依頼によって対応することとした。また、薬剤師がHBV検査支援を実施する際は残血清を用いた検査項目の追加や次回採血時の検査項目の追加で対応し、患者への侵襲的な新規採血は行わないこととした。HBV検査支援を実施した場合は電子カルテ上に薬剤師記録として記載し、担当医師は電子カルテ上の処方支援アプリを用いて薬剤師が検査支援した内容を確認し、承認することとした。なお、薬剤師によるHBV検査支援は化学療法委員会と診療情報委員会の承認を取得し、さらに院内の最高決定会議で承認を得たうえ

プロトコル名		化学療法により発症するB型肝炎対策支援プロトコル
目的		B型肝炎ウイルス（HBV）キャリア、既往感染の悪性腫瘍患者に対して化学療法を施行した場合、HBVの再活性化（reactivation）により致死的な重症肝炎が発症することある。そのため、スクリーニング検査の実施やHBVキャリア・既往感染者に対する化学療法時には、核酸アナログを予防投与してHBV再活性化を避けることが重要である。薬剤師は、事前に医師・薬剤師等により作成・合意したプロトコルに基づき、個々の患者にとって、有効かつ安全な化学療法の実施を促進する。
医療の質	安全性に関する効果	・化学療法実施前に全例でHBs抗原を測定し、HBs抗原陰性の場合にはHBs抗体、HBc抗体を測定することで、HBVの再活性化を防止することができる。 ・HBVキャリアに対する化学療法時には核酸アナログを予防投与してHBV再活性化を避けることで、化学療法が安全に実施することができる。
	有効性に関する効果	HBVの再活性化を予防することで化学療法を安全に実施でき、抗腫瘍効果が期待できる。
患者の視点	服薬アドヒアランスの確認	核酸アナログ製剤を予防投与する際の適切な用法用量への関与、また十分な説明を実施することによりアドヒアランスを確保する。
	QOL	HBVの再活性化に伴うB型肝炎の劇症化の発症によるQOLの低下を防ぐ。
医療スタッフの視点	負担軽減	事前に医師・薬剤師が作成・合意したプロトコルに基づいた化学療法により発症するB型肝炎対策に薬剤師が主体的に関わることにより、医師の負担軽減が期待できる。
経済的視点	医療費	HBVの再活性化に伴うB型肝炎の劇症化を発症した場合、多くの場合入院治療を要する。よってB型肝炎対策の成功は、医療費の抑制に繋がる。
方針		化学療法委員会で指定された薬剤師は、事前に医師・薬剤師が作成・合意したプロトコルに基づき、化学療法により発症するB型肝炎対策支援を行う。
手順		①がん化学療法（ホルモン剤単剤は除く）開始時に、『免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン』に沿ったHBV関連検査（HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体）が実施されていない場合、薬剤師が指示医のもと検査オーダー入力支援を可能とする。なお、HBV関連検査が過去に検査済みであっても、必要と認められる場合は再度、薬剤師による検査オーダー入力支援を可能とする。 ②HBs抗体 and/or HBc抗体が陽性の場合であって、HBV-DNA定量検査が実施されていない場合、薬剤師によりガイドラインに沿ったHBV-DNA定量の検査オーダー入力支援を可能とする。 ③HBs抗原陽性例・HBV-DNAが2.1log copies/mL以上である場合の対応やエンテカピルの処方（ガイドラインでは肝臓専門医へのコンサルトを推奨）や、がん化学療法開始後の1～3か月ごとのAST/ALT・HBV-DNA定量などのモニタリングは医学的判断を伴うため、各担当医が実施する（この場合、薬剤師は担当医へ報告やオーダー依頼などは行うが、薬剤師による処方・検査オーダー入力支援は実施しない）。 ④がん化学療法開始時にガイドラインに沿ったHBV関連検査が実施されているか否かを委員会が定期的に確認し、いずれかの検査漏れがあった場合は薬剤師による検査オーダー入力支援を可能とする。 ⑤薬剤師がHBV関連の検査オーダー支援を行う場合は、残血清を用いた項目追加によるオーダーや、次回採血時の検査項目の追加で対応し、患者への侵襲的な新規採血は行わない事とする。 ⑥PBPMに基づき、薬剤師が検査オーダー入力支援を行った場合は、実施した内容をカルテに記載する。 ⑦上記、薬剤師による検査オーダー入力支援を行った場合、担当医は検査内容を確認し、承認アプリで承認を実施する。 ⑧HBV関連検査の検査オーダー入力支援が可能な薬剤師は、化学療法委員会が定めた薬剤師に限定する。
ガイドライン		「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」に従い、B型肝炎対策支援を実施する。
備考		[プロトコルの院内合意] 化学療法委員会・診療情報委員会・最高決定会議での承認を得て、関係部署へ周知のうえ、平成28年1月から実施。

図1 がん化学療法開始時のHBV-PBPMプロトコル

で関連する部署への周知を経て開始した。

統計学的解析

統計学的解析にはFischerの直接確率法を用いて比較し、 $P < 0.05$ を有意水準とした。なお、本研究は探索的な要素が強いことから、検定の多重性の調整は行っていない。

倫理的配慮

PBPMに基づくHBV検査支援は通常の診療行為の範囲内で実施された。なお、本研究は「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針（平成26年12月22日公布）」を遵守し、当院倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号年TGE00629-012）。

結果

対象者は122名（男性68名、女性54名）であった。

年齢中央値は68歳（範囲46-92歳）、診療科は消化器内科41名、血液・腫瘍内科32名、外科25名、乳腺外科12名、呼吸器内科12名であった（表1）。

また、各群のHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HBs抗体陽性またはHBc抗体陽性者におけるHBV-DNAの測定状況と測定結果を表2に示す。対策前群の検査実施割合はそれぞれ73/76人（96.1%）、37/76人（48.7%）、37/76人（48.7%）、10/14人（71.4%）、規定周知群の検査実施割合はそれぞれ15/16人（93.8%）、10/16人（62.5%）、10/16人（62.5%）、4/4人（100%）、PBPM群の検査実施割合はそれぞれ30/30人（100%）、30/30人（100%）、30/30人（100%）、15/15人（100%）であり、HBs抗原の検査実施割合に有意差はなかったが、規定周知群に比べPBPM群のHBs抗体、HBc抗体の検査実施割合が有意に上昇し、対策前群に比べPBPM群のHBV-DNAの検査実施割合が有意に上昇した。測定結果に関して、対策前群の陽性割合はそれぞれ0/73人（0%）、11/37人（29.7%）、12/37人（32.4%）、0/10人（0%）、規定

表1 患者背景

	対策前群 (n = 76)	規定周知群 (n = 16)	PBPM群 (n = 30)
性別（男 / 女）	42/34	9/7	17/13
年齢（歳） （中央値（範囲））	67 (47-88)	66 (46-85)	70 (46-92)
診療科（人）			
消化器内科	31	3	7
血液・腫瘍内科	18	5	9
外科	10	5	10
乳腺外科	6	3	3
呼吸器内科	11	0	1

表2 HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HBs抗体陽性またはHBc抗体陽性者のHBV-DNA測定状況と測定結果

測定者数（人）	対策前群 (n = 76)	規定周知群 (n = 16)	PBPM群 (n = 30)	P値 ^{c)}		
				対策前群 vs 規定周知群	規定周知群 vs PBPM群	対策前群 vs PBPM群
HBs抗原						
測定 / 非測定	73/3	15/1	30/0	0.541	0.348	0.557
陽性 / 陰性	0/73	0/15	0/30	1	1	1
HBs抗体						
測定 / 非測定	37/39	10/6	30/0	0.412	< 0.001	< 0.001
陽性 / 陰性	11/26	3/7	10/20	1	1	0.796
HBc抗体						
測定 / 非測定	37/39	10/6	30/0	0.412	< 0.001	< 0.001
陽性 / 陰性	12/25	4/6	12/18	0.716	1	0.611
HBV-DNA 定量 ^{a)}						
測定 / 非測定	10/4	4/0	15/0	0.524	1	< 0.05
陽性 / 陰性 ^{b)}	0/10	0/4	0/15	1	1	1

a) HBs抗体陽性またはHBc抗体陽性症例に実施

b) HBV-DNA 陽性：2.1 log copies/mL (20IU/mL) 以上

c) Fischerの直接確率法

周知群の陽性割合はそれぞれ0/15人 (0%)、3/10人 (30.0%)、4/10人 (40.0%)、0/4人 (0%)、PBPM群の陽性割合はそれぞれ0/30人 (0%)、10/30人 (33.3%)、12/30人 (40.0%)、0/15人 (0%)であり、各群におけるHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HBs抗体陽性またはHBc抗体陽性者におけるHBV-DNAの陽性割合に有意差はなかった。

対策前群、規定周知群、PBPM群それぞれのガイドラインに沿ったHBV検査実施割合は33/76人 (43.4%)、10/16人 (62.5%)、30/30人 (100%)であった。対策前群に比べ規定周知群のHBV検査実施割合は上昇傾向にあったものの有意な差はなかった ($P = 0.181$)。一方で、規定周知群に比べPBPM群のHBV検査実施割合は有意に上昇した ($P < 0.001$)。PBPM群において、薬剤師によるHBV検査支援の割合は16/30人 (53.3%)であった (図2)。

診療科ごとのガイドラインに沿ったHBV検査実施割合を表3に示す。乳腺外科は対策前群に比べて規定周知群の方が有意に検査実施割合が高く ($P < 0.05$)、外科は規定周知群に比べてPBPM群の方が有意に検査実施割合が高かった ($P < 0.001$)。消化器内科は対策前群と規定周知群間、規定周知群とPBPM群間の検査実施割合にそれぞれ有意差はなかった ($P = 0.539$ 、 $P = 1$)。血液・腫瘍内科は対策前群と規定周知群間、規定周知群とPBPM群間の検査実施割合にそれぞれ有意差はなかった ($P = 1$ 、 $P = 0.357$)。呼吸器内科は規定周知群に対象患者がおらず、また、PBPM群の対象患者が1人であったため検査実施割合の比較を行わなかった。

対象患者のうち、がん化学療法時のHBV検査の結果により消化器内科へのコンサルトや核酸アナログ製剤の投与が必要な例はなかった。

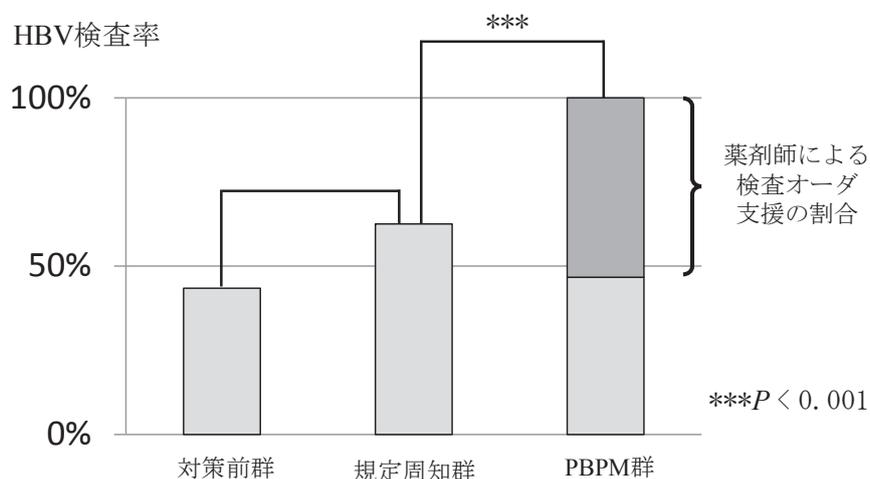


図2 ガイドラインに沿ったHBV検査率

表3 ガイドラインに沿った診療科別のHBV検査状況

	対策前群	規定周知群	PBPM群 (検査支援: あり/なし)	P値 ^{b)}		
				対策前群 vs 規定周知群	規定周知群 vs PBPM群	対策前群 vs PBPM群
全体 (n = 122) (適合 / 不適合) ^{a)}	33/43	10/6	30/0 (16/14)	0.181	< 0.001	< 0.001
診療科						
消化器内科 (n = 41)	21/10	3/0	7/0 (4/3)	0.539	1	0.156
血液・腫瘍内科 (n = 32)	12/6	4/1	9/0 (2/7)	1	0.357	0.071
外科 (n = 25)	0/10	0/5	10/0 (9/1)	1	< 0.001	< 0.001
乳腺外科 (n = 12)	0/6	3/0	3/0 (1/2)	< 0.05	1	< 0.05
呼吸器内科 (n = 12)	0/11	0/0	1/0 (0/1)	—	—	—

a) 適合: ガイドラインに沿った測定実施
不適合: ガイドラインに沿った測定非実施
b) Fischerの直接確率法

また、対策前群、規定周知群、PBPM群それぞれのガイドラインに規定された化学療法開始後の定期的なHBV-DNAモニタリング検査実施状況を示す(表4)。PBPM群のうち、がん化学療法開始後3か月以内に死亡した患者が2人、3か月以内に他院に転医した患者が1人いたため解析から除外した。対策前群、規定周知群、PBPM群それぞれのHBV-DNAモニタリング検査実施割合は0/14人(0%)、2/4人(50.0%)、8/12人(66.7%)であり、医師によるHBV-DNAモニタリング検査実施割合は対策前群に比べ、規定周知群とPBPM群でそれぞれ有意に上昇した($P < 0.05$ 、 $P < 0.001$)。

考察

本邦には全人口の1%程度のHBVキャリアがいると推定されており、既往感染者は全人口の20~30%程度との報告がある¹²⁾。当院においても対策前群、規定周知群、PBPM群それぞれの既往感染者の割合は同様の結果となり、各群における既往感染者の割合に有意差はなかった。

各HBV検査の測定状況をみると対策前群、規定周知群のHBs抗体とHBc抗体の検査実施割合はそれぞれ48.7%、62.5%にとどまっていた。対策前群、規定周知群においてHBs抗体とHBc抗体の陽性割合は30~40%であったため、HBs抗体、HBc抗体未測定 of 患者の中にはHBs抗体やHBc抗体が陽性であり、本来はHBV-DNAを測定して核酸アナログ製剤を投与する必要がある患者や、HBV-DNAを長期にフォローする必要がある患者が存在し、ガイドラインに沿った適切な対応がとられていなかった可能性があると考えられる。また、規定周知群とPBPM群間においてHBs抗体とHBc抗体の検査実施割合に有意差があった一方で、HBs抗体陽性またはHBc抗体陽性者におけるHBV-DNAの検査実施割合に有意差はなかった。これは対象となる規定周知群の症例数が4人と少なかったことや、HBs抗体とHBc抗体を測定している医師はHBV再活性化対策を理解したうえで測定しているため、対策前群や規定周知群においてもHBV-DNAの検査実施割合が比較的高かったことによるものと考えられる。しかし、対策前群

と比べるとPBPM群のHBV-DNAの検査実施割合は有意に上昇しており、段階的な医療安全対策をとることでHBV-DNAのスクリーニング検査実施割合も上昇することが示唆された。

HBV再活性化による肝炎は重症化しやすいだけでなく、肝炎の発症によりがんなどの原疾患の治療を困難にさせるため、発症そのものを阻止することが最も重要である⁶⁾。がん化学療法時のHBVスクリーニングを行い、HBVキャリアや既往感染者でも核酸アナログ製剤の予防投与を行いながらがん化学療法を実施することで再活性化を防ぐことが可能であったとの報告もあり^{13,14)}、がん化学療法施行時はガイドラインに沿ったHBV検査の実施が望まれる。

今回の調査では、対策前群のガイドラインに沿ったHBV検査実施割合は43.4%であった。他の研究では、がん化学療法施行時にHBV再活性化対策をとっていない状況におけるガイドラインに沿ったHBV検査実施割合は3.2~52.6%であったという報告があり^{9,11)}、当院においても同様の結果となった。各施設間のHBV検査実施割合に差はあるが、当院において対策前群のHBV検査実施割合が約40%であったのは、がん化学療法施行に伴うHBV再活性化に関する知識やガイドラインを理解している医師が比較的多かったためと考えられる。しかし、理解している医師は毎回HBV検査を実施し、そうでない医師は毎回検査を実施していないという状況であった。そこで、化学療法委員会でHBV検査を規定して検査の意義やガイドラインを化学療法に関わる医師や薬剤師へ周知することによりガイドラインに沿ったHBV検査実施割合は上昇傾向にあったものの、検査の漏れは多く医療安全対策として十分な検査実施割合ではなかった。これはHBV検査の規定や周知を行っても特定の診療科でHBV検査がまったく実施されなかったことや、HBV検査実施割合は上昇しても依然としてHBV検査の漏れがあったことが原因と考えられる。しかし、薬剤師がPBPMに基づきHBV検査支援を行うことにより検査実施割合は100%となり、有意に検査実施割合が上昇した。

一方でがん化学療法時のHBV再活性化対策は、化学療法開始時のスクリーニングだけでなく既往感染者に対する継続的なHBV-DNAモニタリングが必

表4 ガイドラインに規定された化学療法開始後の定期的なHBV-DNAモニタリング検査の実施状況

	対策前群 (n=14)	規定周知群 (n=4)	PBPM群 ^{a)} (n=12)	P値 ^{b)}		
				対策前群 vs 規定周知群	規定周知群 vs PBPM群	対策前群 vs PBPM群
HBV-DNAモニタリング (あり/なし)	0/14	2/2	8/4	<0.05	0.604	<0.001

a) 初回がん化学療法後、3か月以内の死亡が2人、3か月以内の転医が1人いるため解析から除外

b) Fischerの直接確率法

要である。HBV-DNAが陽性化し、その後HBs抗原が陽転化するの平均10週、肝炎が発症するまでは平均18.5週という報告がある¹⁴⁾。さらにガイドラインでも化学療法終了後12か月間のモニタリングを推奨しており⁶⁾、既往感染者に対して長期的にHBV-DNAをモニタリングすることが重要であるが、今回の調査では段階的な医療安全対策をとることにより、医師による既往感染者に対するHBV-DNAモニタリング検査実施割合も有意に上昇した。これはガイドラインの周知により、がん化学療法開始時のHBVスクリーニングの必要性とともに既往感染者に対するHBV-DNAモニタリングの必要性が医師に周知されたことや、PBPMによる薬剤師のHBV検査支援時に既往感染者に対して、電子カルテ上で定期的なHBV-DNAモニタリング検査の依頼を全例実施したことによるものと考えられる。

本研究はあくまで探索的な検討であり、結果の解釈には十分注意する必要があるが、HBVスクリーニング検査実施割合の上昇は医師によるHBV-DNAモニタリング検査の実施に影響を及ぼす可能性があり、HBVスクリーニング検査実施割合と医師によるHBV-DNAモニタリング検査実施割合の上昇に関して、がん化学療法開始時のHBV再活性化に対する段階的な医療安全対策は有用であることが示唆された。しかし一方で、規定周知群のガイドラインに沿ったHBV検査実施割合とPBPM群の既往感染者に対するHBV-DNAモニタリング検査実施割合はそれぞれ63%、67%にとどまることから、今後も継続的にHBV検査の意義やガイドラインを医師に周知していく必要があり、さらに今後は医師だけでなく薬剤師や臨床検査技師などが協働して長期的にHBV-DNAのモニタリングをフォローしていくことが重要であると考えられた。

今回のHBV検査対策の構築はがん化学療法開始時のスクリーニングに限ったものであったが、免疫抑制剤、副腎皮質ホルモン剤なども再活性化のリスクがあり⁶⁾、米国消化器病学会のガイドラインではこれらの薬剤についてもHBV再活性化のリスク分類を行っている¹⁵⁾。今後はこれらの薬剤に対するHBV検査の医療安全対策の構築が課題である。

PBPMの実践は、薬剤師の専門性の発揮によって薬物治療の質の向上や安全性の確保、さらには医師等の業務負担軽減に寄与し、今後のチーム医療の発展に大きく貢献するものと期待されている⁸⁾が、一方で薬剤師が薬物治療を行う上で治療上の責任を負うことにもなる。今回、当院では薬剤部からの提案によりHBV再活性化対策として段階的な医療安全対策を構築してきたが、良質ながん医療の提供に向け、今後も医療安全対策への薬剤師の積極的な姿勢が求められると考える。

利益相反

全ての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 持田智, 坂井田功, 田中榮司, 市田隆文, 溝上雅史, 鈴木一幸, 興芝眞彰, 森脇久隆, 日比紀文, 林紀夫, 國土典宏, 藤澤知雅, 石橋大海, 菅原寧彦, 八橋弘, 井戸章雅, 滝川康裕, 井上和明, 桶谷真, 宇都浩文, 中山伸朗, 内木隆文, 多田慎一郎, 木曾真一, 矢野公士, 遠藤龍人, 田中靖人, 梅村武司, 熊谷公太郎, 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策-厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告-, 肝臓, 2009, 50, 38-42.
- 2) M Oketani, A Ido, H Uto, H Tsubouchi: Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Hepatol Res.* 2012; 42: 627-36.
- 3) 荒井学, 小林純, 斎藤正明, 篠崎勇介, 長島恵子, 再発乳癌に対する化学療法により再活性化したB型肝炎の1例, 癌と化学療法. 2015, 42, 1115-1118.
- 4) 野口裕介, 鶴島真子, 田村美子, 青山絹子, 徳山洋子, 内山清, 清水義博, Bevacizumab+FOLFIRI療法施行中に発症したHBV既往感染者における再活性化の1例, 癌と化学療法, 2013, 40, 1561-1563.
- 5) 柴知史, 奥坂拓志, 池田公史, 近藤俊輔, 分子標的治療薬による治療中にB型肝炎が再活性化した肝細胞癌の1例, *The Liver Cancer Journal*, 2010, 2, 74-75.
- 6) 朝比奈靖浩, 安藤亮一, 池上徹, 泉並木, 菊地勘, 熊田博光, 黒崎雅之, 小池和彦, 鈴木文孝, 滝川一, 田中篤, 田中榮司, 田中靖人, 坪内博仁, 林紀夫, 平松直樹, 四柳宏, B型肝炎治療ガイドライン(第2.2版), 日本肝臓学会, 2016, 65-77.
- 7) 2010年4月30日, 医政発0430第1号, 医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について(厚生労働省).
- 8) 一般社団法人日本病院薬剤師会, プロトコルに基づく薬物治療管理(PBPM)の円滑な進め方と具体的実践例(Ver.1.0), 日病薬誌, 2016, 52, 600-627.
- 9) 阪田安彦, 岩本康男, 菅原隆文, 阿部圭輔, 岡崎夏実, 村上礼隆, 河野美保, 大谷彰一郎, 開浩一, プロトコルに基づいた薬物治療管理

- (PBPM) を取り入れた外来化学療法時の薬剤師の取り組み, 日病薬誌, 2014, **50**, 1333-1336.
- 10) 柳田祐子, 北本真一, 古谷智裕, 白木政博, 長崎信浩, 北口聡一, がん化学療法における薬剤師のプロトコルに基づく薬物治療管理, 日病薬誌, 2014, **50**, 1319-1322.
 - 11) 内畠久美子, 尾崎誠一, 高橋恭平, 村上輝明, 花本公津枝, 石田克成, 宮下真奈備, 久山彰一, 吉田昭昌, 二五田基文, がん化学療法によるB型肝炎ウイルス再活性化予防に関する医師・臨床検査技師・薬剤師による共同薬物治療管理と情報共有, 医療薬学, 2015, **41**, 677-686.
 - 12) 楠本茂, 田中靖人, 溝上雅史, 上田龍三, B型肝炎の自然経過と悪性リンパ腫治療における再活性化のリスク, 血液・腫瘍科, 2007, **54**, 737-748.
 - 13) 早田哲郎, 松崎友絵, 結城万紀子, 森原大輔, 横山佳二, 坂本雅晴, 竹山康章, 入江真, 岩田郁, 釈迦堂敏, 大久保久美子, 松永彰, 向坂彰太郎, 当院における潜在性HBV再活性化症例の検討, 臨床と研究, 2012, **89**, 1403-1405.
 - 14) HuiCK, CheungWW, ZhangHY, AuWY, YuengYH, LeungAY, LeungN, LukJM, LieAK, KwongYL, LiangR, LauGK, Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy, *Gastroenterology*, 2006, **131**, 59-68.
 - 15) KR.Reddy, KL.Beavers, SP.Hammond, JK.Lim, YT.Falck-Ytter, American gastroenterological association institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy, *Gastroenterology*, 2015, **148**, 215-219.

総 会

監 事：軍司剛宏
高山康信
堀越建一

理 事 会

理 事 長：遠藤一司
副理事長：加藤裕芳 川尻尚子 近藤直樹 松井礼子 山本弘史
理 事：青柳吉博 大谷俊裕 大塚昌孝 小笠原信敬
櫻井洋臣 笹津備尚 鈴木賢一 鈴木真也 中澤寛仁
中島寿久 縄田修一 野村久祥 狭間研至 橋本浩伸
牧野好倫 山口健太郎 山口拓洋 米村雅人 和田敦

総務委員会

委員長：櫻井洋臣

財務委員会

委員長：大谷俊裕

教育研修委員会

委員長：米村雅人

地域医療連携委員会

委員長：松井礼子

メーリングリスト運営委員会

委員長：山口健太郎

臨床研究委員会

委員長：縄田修一

広報出版委員会

委員長：野村久祥

認定制度委員会

委員長：山本弘史

会員委員会

委員長：小笠原信敬

会誌編集委員会

委員長：橋本浩伸

利益相反委員会

委員長：和田敦

渉外委員会

委員長：中澤寛仁

役員選任管理委員会

委員長：近藤直樹

事務局
(朝日エル)

メトリクス調査小委員会

試験小委員会

研修小委員会

認定小委員会

共同事業小委員会

訂正

Vol.5 13 ページ著者の住所表記について誤りがありました。
以下の通り訂正いたします。

- 誤) 1 ベルランド総合病院 薬剤部：Department of pharmacy. Bell Land General Hospital
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840 番地
2 奈良県立医科大学付属病院 薬剤部：Department of pharmacy. Nara Medical University Hospital
- 正) 1 ベルランド総合病院 薬剤部：Department of pharmacy. Bell Land General Hospital
2 奈良県立医科大学付属病院 薬剤部：Department of pharmacy. Nara Medical University Hospital
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840 番地

日本臨床腫瘍薬学会雑誌 Vol.6

発行者 一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

〒104-0045
東京都中央区築地2-12-10
築地MFビル26号館5階 (株)朝日エル内
TEL 03-5565-5695
FAX 03-5565-4914
Email jaspo@ellesnet.co.jp

発行責任者 一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

代表者 遠藤 一司

編集委員 加藤 裕芳, 加藤 裕久, 河添 仁,
久保 晶子, 島田 淳史, 野村 久祥,
橋本 浩伸, 平岡 知子, 藤田行代志,
藤宮 龍祥, 渡部 大介



一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会